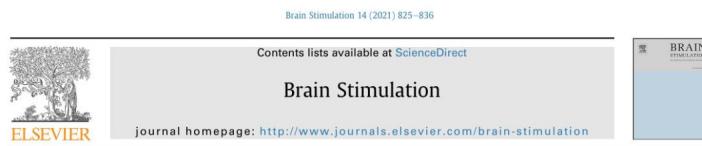


Generating artificial sensations with spinal cord stimulation in primates and rodents Amol P. Yadav & Shuangyan Li & Max O. Krucoff & Mikhail A. Lebedev & Muhammad M. Abd-El-Barr & Miguel A.L. Nicolelis pdf download

<https://ebookmass.com/product/generating-artificial-sensations-with-spinal-cord-stimulation-in-primates-and-rodents-amol-p-yadav-shuangyan-li-max-o-krucoff-mikhail-a-lebedev-muhammad-m-abd-el-barr-miauel-a-l-nicolel/>



Generating artificial sensations with spinal cord stimulation in primates and rodents

Amol P. Yadav ^{a, b, *}, Shuangyan Li ^{e, m, n}, Max O. Krucoff ^{j, k}, Mikhail A. Lebedev ^{d, l}, Muhammad M. Abd-El-Barr ^c, Miguel A.L. Nicolelis ^{d, e, f, g, h, i}

^a Department of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, 46202, USA

^b Paul and Carole Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, 46202, USA

^c Department of Neurosurgery, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^d Center for Neuroprosthetics, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^e Department of Psychology, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^f Department of Biomedical Engineering, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^g Department of Psychology and Neuroscience, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^h Department of Neurology, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

ⁱ Edmond and Lily Safra International Institute of Neuroscience, Natal, 59066000, Brazil

^j Department of Neurosurgery, Medical College of Wisconsin & Froedtert Health, Wauwatosa, WI, 53226, USA

^k Department of Biomedical Engineering, Marquette University & Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, 53233, USA

^l Skolkovo Institute of Science and Technology, 30 Bolshoy Bulvar, Moscow, 143026, Russia

^m State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, School of Electrical Engineering, Tianjin, 300130, PR China

ⁿ Tianjin Key Laboratory Bioelectromagnetic Technology and Intelligent Health, Hebei University of Technology, Tianjin, 300130, PR China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 December 2020

Received in revised form

1 April 2021

Accepted 30 April 2021

Available online 18 May 2021

Keywords:

Spinal cord stimulation

Neuroprosthetics

Somatosensation

Artificial sensory feedback

Non-human primates

ABSTRACT

For patients who have lost sensory function due to a neurological injury such as spinal cord injury (SCI), generating artificial sensations with spinal cord stimulation (SCS) may provide a solution. Generating artificial sensations via an intuitive, non-visual pathway. Inspired by this vision, here we trained rhesus monkeys and rats to detect and discriminate patterns of epidural SCS. Thereafter, we constructed psychometric curves describing the relationship between different SCS parameters and the animal's ability to detect SCS and/or changes in its characteristics. We found that the stimulus detection threshold decreased with higher frequency, longer pulse-width, and increasing duration of SCS. Moreover, we found that monkeys were able to discriminate temporally- and spatially-varying patterns (i.e. variations in frequency and location) of SCS delivered through multiple electrodes. Additionally, sensory discrimination of SCS-induced sensations in rats obeyed Weber's law of just-noticeable differences. These findings suggest that by varying SCS intensity, temporal pattern, and location different sensory experiences can be evoked. As such, we posit that SCS can provide intuitive sensory feedback in neuroprosthetic devices. © 2021 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Lack of sensory feedback from a brain-controlled actuator or prosthetic device is a major hindrance to successful integration of the neuroprosthetic in activities of daily life and rehabilitative protocols [1–3]. The somatosensory cortex (S1) and thalamus have been proposed as potential targets for neurostimulation that could produce naturalistic somatosensory percepts [4–10]. However,

stimulating these brain areas requires surgical implantation of deep intracranial electrodes – a procedure associated with significant risks. While peripheral nerve stimulation provides a less invasive alternative, sensations evoked with this method are highly localized, and thus limited in their applicability as a general-purpose sensory input pathway to the brain [11–13]. Previously, in a proof-of-concept study it was demonstrated that electrical stimulation of the dorsal surface of the spinal cord can be used to transmit sensory information between multiple rodent brains [14]. Building on this previous work, here we explored whether nonhuman primates can learn to detect and discriminate artificial sensations generated with dorsal thoracic epidural spinal cord

* Corresponding author. Department of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, 46202, USA.
E-mail address: ayadav@iu.edu (A.P. Yadav).

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.024>
1935-861X/© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

We have selected some products that you may be interested in
Click the link to download now or visit ebookmass.com
for more options!.

Elsevier Weekblad - Week 26 - 2022 Gebruiker

<https://ebookmass.com/product/elsevier-weekblad-week-26-2022-gebruiker/>



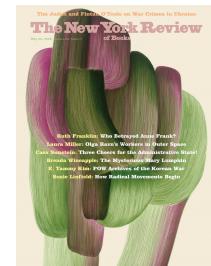
Jock Seeks Geek: The Holidates Series Book #26 Jill Brashears

<https://ebookmass.com/product/jock-seeks-geek-the-holidates-series-book-26-jill-brashears/>



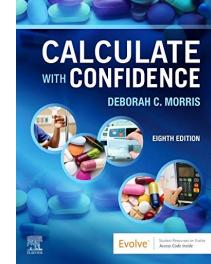
The New York Review of Books – N. 09, May 26 2022 Various Authors

<https://ebookmass.com/product/the-new-york-review-of-books-n-09-may-26-2022-various-authors/>



Calculate with Confidence, 8e (Oct 26, 2021) (Elsevier) 8th Edition Morris Rn Bsn Ma Lnc

https://ebookmass.com/product/calculate-with-confidence-8e-oct-26-2021_0323696953_elsevier-8th-edition-morris-rn-bsn-ma-lnc/

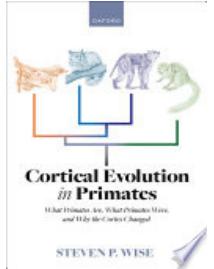


**1 st International Congress and Exhibition on
Sustainability in Music, Art, Textile and Fashion
(ICESMATE 2023) January, 26-27 Madrid, Spain Exhibition
Book 1st Edition Tatiana Lissa**
<https://ebookmass.com/product/1-st-international-congress-and-exhibition-on-sustainability-in-music-art-textile-and-fashion-icesmataf-2023-january-26-27-madrid-spain-exhibition-book-1st-edition-tatiana-lissa/>



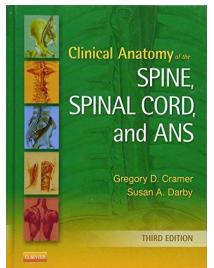
**Cortical Evolution in Primates: What Primates Are, What
Primates Were, and Why the Cortex Changed Steven P. Wise**

<https://ebookmass.com/product/cortical-evolution-in-primates-what-primates-are-what-primates-were-and-why-the-cortex-changed-steven-p-wise/>



**Clinical Anatomy of the Spine, Spinal Cord, and ANS 3rd
Edition**

<https://ebookmass.com/product/clinical-anatomy-of-the-spine-spinal-cord-and-ans-3rd-edition/>



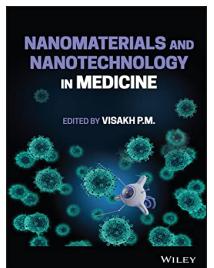
**Can Artificial Intelligence Do Better than Humans at
Leadership? M A P Willmer**

<https://ebookmass.com/product/can-artificial-intelligence-do-better-than-humans-at-leadership-m-a-p-willmer/>



Nanomaterials and Nanotechnology in Medicine Visakh P. M.

<https://ebookmass.com/product/nanomaterials-and-nanotechnology-in-medicine-visakh-p-m/>





Generating artificial sensations with spinal cord stimulation in primates and rodents



Amol P. Yadav ^{a, b, *}, Shuangyan Li ^{e, m, n}, Max O. Krucoff ^{j, k}, Mikhail A. Lebedev ^{d, 1}, Muhammad M. Abd-El-Barr ^c, Miguel A.L. Nicolelis ^{c, d, e, f, g, h, i}

^a Department of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, 46202, USA

^b Paul and Carole Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, 46202, USA

^c Department of Neurosurgery, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^d Center for Neuroengineering, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^e Department of Neurobiology, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^f Department of Biomedical Engineering, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^g Department of Psychology and Neuroscience, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

^h Department of Neurology, Duke University, Durham, NC, 27710, USA

ⁱ Edmond and Lily Safra International Institute of Neuroscience, Natal, 59066060, Brazil

^j Department of Neurosurgery, Medical College of Wisconsin & Froedtert Health, Wauwatosa, WI, 53226, USA

^k Department of Biomedical Engineering, Marquette University & Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, 53233, USA

^l Skolkovo Institute of Science and Technology, 30 Bolshoy Bulvar, Moscow, 143026, Russia

^m State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, School of Electrical Engineering, Tianjin, 300130, PR China

ⁿ Tianjin Key Laboratory Bioelectromagnetic Technology and Intelligent Health, Hebei University of Technology, Tianjin, 300130, PR China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 December 2020

Received in revised form

1 April 2021

Accepted 30 April 2021

Available online 18 May 2021

Keywords:

Spinal cord stimulation

Neuroprosthetics

Somatosensation

Artificial sensory feedback

Non-human primates

ABSTRACT

For patients who have lost sensory function due to a neurological injury such as spinal cord injury (SCI), stroke, or amputation, spinal cord stimulation (SCS) may provide a mechanism for restoring somatic sensations via an intuitive, non-visual pathway. Inspired by this vision, here we trained rhesus monkeys and rats to detect and discriminate patterns of epidural SCS. Thereafter, we constructed psychometric curves describing the relationship between different SCS parameters and the animal's ability to detect SCS and/or changes in its characteristics. We found that the stimulus detection threshold decreased with higher frequency, longer pulse-width, and increasing duration of SCS. Moreover, we found that monkeys were able to discriminate temporally- and spatially-varying patterns (i.e. variations in frequency and location) of SCS delivered through multiple electrodes. Additionally, sensory discrimination of SCS-induced sensations in rats obeyed Weber's law of just-noticeable differences. These findings suggest that by varying SCS intensity, temporal pattern, and location different sensory experiences can be evoked. As such, we posit that SCS can provide intuitive sensory feedback in neuroprosthetic devices.

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Lack of sensory feedback from a brain-controlled actuator or prosthetic device is a major hindrance to successful integration of the neuroprosthesis in activities of daily life and rehabilitative protocols [1–3]. The somatosensory cortex (S1) and thalamus have been proposed as potential targets for neurostimulation that could produce naturalistic somatosensory percepts [4–10]. However,

stimulating these brain areas requires surgical implantation of deep intracranial electrodes – a procedure associated with significant risks. While peripheral nerve stimulation provides a less invasive alternative, sensations evoked with this method are highly localized, and thus limited in their applicability as a general-purpose sensory input pathway to the brain [11–13]. Previously, in a proof-of-concept study it was demonstrated that electrical stimulation of the dorsal surface of the spinal cord can be used to transmit sensory information between multiple rodent brains [14]. Building on this previous work, here we explored whether nonhuman primates can learn to detect and discriminate artificial sensations generated with dorsal thoracic epidural spinal cord

* Corresponding author. Department of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, 46202, USA.
E-mail address: apyadav@iu.edu (A.P. Yadav).

stimulation (SCS). To understand the relationship between SCS parameters and sensory detection – which is critical for the development of novel neuroprosthetic devices – we performed a robust psychophysical evaluation of the animals' ability to detect sensations while SCS parameters were altered. We also examined how sensory discrimination changes when SCS parameters are varied in both rodent and primate models, and we asked whether animals can learn to discriminate sensations generated by SCS patterns that vary in frequency and spatial location. After training the animals to discriminate SCS patterns, we determined whether artificial sensations evoked by SCS of variable frequency follow Weber's law of just-noticeable differences (JND) – a critical property defining sensory discrimination.

Results

We implanted three rhesus monkeys with percutaneous epidural SCS electrodes at the dorsal thoracic spinal level and trained them to perform a two-alternative forced choice task (2AFC) using a joystick-controlled cursor (Fig. 1a, *Supplementary Figure 1*). In a typical experimental session, a monkey was seated in a chair in front of a monitor that displayed task-related cues. The animals moved a hand-held joystick to control a cursor on a screen (Fig. 1b).

A typical trial consisted of a brief 1 s center hold period after which two targets appeared. After a brief preparatory period of 100–1000 ms during which a trial cue was presented, the monkeys had to move the cursor into one of the targets to obtain a juice reward. Monkeys were initially trained to identify the correct target using a visual cue; however, during the experimental sessions, no visual cues were presented, and they selected a target by interpreting SCS cues alone. In the detection task, monkeys had to select the left target if SCS was delivered during the preparatory period and right target if no SCS was delivered (Fig. 1c). In the

discrimination task, monkeys had to select the left target for the 100 Hz stimuli and right target for the 200 Hz stimuli (frequency discrimination) and the left target for electrode pair 1 and right target for electrode pair 2 (spatial discrimination).

Monkeys learned to detect SCS stimuli

Monkeys M, O, and K learned to detect SCS-induced sensory percepts evoked using percutaneous dorsal thoracic epidural electrodes (T7 for monkey M, T5-T6 for monkey O, T5-T6 for monkey K). Performance of all monkeys started below chance levels of 50% and reached above 90% after learning (Fig. 2a). Monkey M started detection performance at 49% and reached a maximum of 93% in 16 days; monkey O started at 49% and reached a maximum of 97% in 10 days; and monkey K started at 41% and reached a maximum of 90% in 8 days.

Electrode thresholds and electrode mapping

Once the monkeys learned to detect SCS sensations, we used psychometric analysis to determine the detection thresholds for different electrode combinations (Fig. 2b). We observed that the detection thresholds varied from 315.6 μ A to 340 μ A for monkey O and 197 μ A–748 μ A for monkey K for different cathode-anode electrode pairs (Fig. 2c, right). Once electrode thresholds were determined, we mapped the bipolar electrode pairs to locations on the monkey's body by stimulating at suprathreshold amplitudes and observing stimulation-induced minor muscle twitches or skin flutter. We observed that muscle twitches/skin flutter were elicited in the trunk and abdomen area only at suprathreshold values but not at sensory threshold values (Fig. 2c). We also noted that in both monkeys K and O experimentally determined sensory thresholds were always lower than the observed motor thresholds for each cathode-anode electrode pair (*Supplementary Figure 3b*).

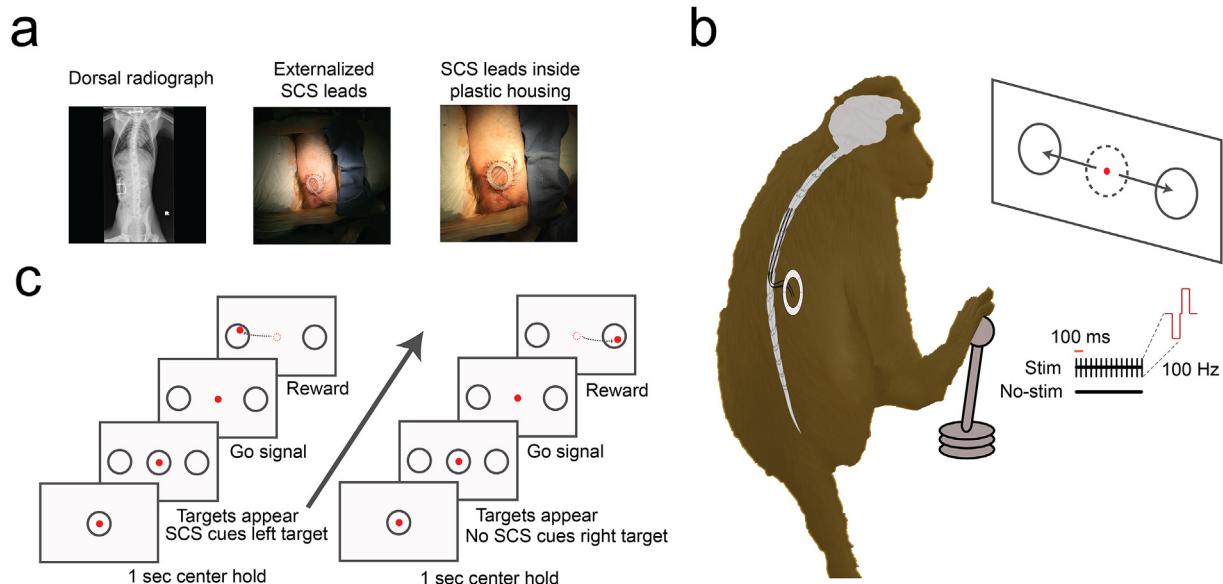


Fig. 1. Surgery and experimental task setup. a) We implanted three non-human primates (rhesus monkeys) with SCS percutaneous leads over the T6-T10 dorsal epidural surface of the spinal cord. Leads were externalized from the lower back area and secured inside a custom plastic housing. Leads were manually accessed by the experimenter for daily training and connected to a custom pulse stimulator. b) Monkeys were seated in a primate chair in front of a computer monitor with access to a hand-controlled joystick. They participated in a two-alternative forced choice task (2AFC) by moving the joystick controlling a cursor on the screen in order to receive a juice reward. c) On each trial, monkeys had to hold the cursor inside the center circle for 1 s. After that, targets appeared on the left and right side of the center. Monkeys were presented with 'SCS-ON' (biphasic, 100 Hz, 200 μ s, 1 s) cue or 'SCS-OFF' cue when the targets appeared. After a brief, variable hold period (100–1000 ms), the center circle disappeared which indicated them to move the joystick. Monkeys had to move the cursor inside the left target on 'SCS-ON' trials and inside the right target on 'SCS-OFF' trials. Correct response resulted in juice reward. In the SCS discrimination task, stimulation was delivered at 200 μ s for 1 s. Monkeys had to select left target for 100 Hz stimulus and right target for 200 Hz stimulus in the frequency discrimination task. For spatial discrimination task, monkeys had to choose left target when stimulation was delivered at electrode pair 1 and right target for stimulation at electrode pair 2.

Sensitivity to detection of sensory percepts in primates

Thereafter, we investigated the psychophysical relationship between stimulation parameters and detection of sensory percepts by varying stimulation amplitudes along with stimulation frequency, pulse-width, or duration of stimulation while keeping the other two parameters constant.

We varied amplitude from 50 μ A to 800 μ A for pulse-widths of 50 μ s, 100 μ s, 200 μ s, and 400 μ s for monkey K, and pulse-widths of 100 μ s, 200 μ s, and 400 μ s for monkey O. Frequency and duration of stimulation were held constant (Fig. 3a and 3e, and Supplementary Figure 2a). We observed that stimulus detection threshold significantly decreased with increasing stimulation pulse-width ($p < 0.05$, repeated measures one-way ANOVA) for both animals (Fig. 3h).

We varied amplitude from 50 μ A to 800 μ A for frequencies of 10 Hz, 20 Hz, 50 Hz, 100 Hz, 200 Hz, and 500 Hz for monkey K, and frequencies of 20 Hz, 50 Hz, 100 Hz, 200 Hz, and 500 Hz for monkey O while keeping pulse-width and duration of stimulation constant (Fig. 3b and 3f, and Supplementary Figure 2b). We observed that stimulation detection threshold significantly decreased with increasing stimulation frequency ($p < 0.05$, repeated measures one-way ANOVA) for both animals (Fig. 3i).

We varied amplitude from 50 μ A to 600 μ A for duration of 50 ms, 100 ms, 500 ms, and 1000 ms for monkey K, and amplitude between 50 μ A and 700 μ A for duration of 50 ms, 100 ms, and 500 ms for monkey O, while keeping pulse-width and frequency of stimulation constant (Fig. 3c and 3g, and Supplementary Figure 2c). We observed that stimulation detection threshold significantly decreased with increasing stimulation duration ($p < 0.05$, repeated measures one-way ANOVA) for both animals (Fig. 3j).

In monkey K, we varied both frequency and duration of stimulation while keeping amplitude and pulse-width of stimulation constant. We observed that as the frequency of stimulation increased, the duration of stimulation to reach detection threshold decreased (Fig. 3d and 3k). Monkey K was able to detect a sensory percept generated by merely two stimulation pulses delivered at 1000 Hz.

Sensitivity to detection of sensory percepts in rats

In a proof-of-principle study, we previously showed that rats learn to detect sensations generated by SCS delivered at T2 spinal level [14]. In order to study the psychophysical performance of rats pertaining to sensory detection, initially we trained rats to detect

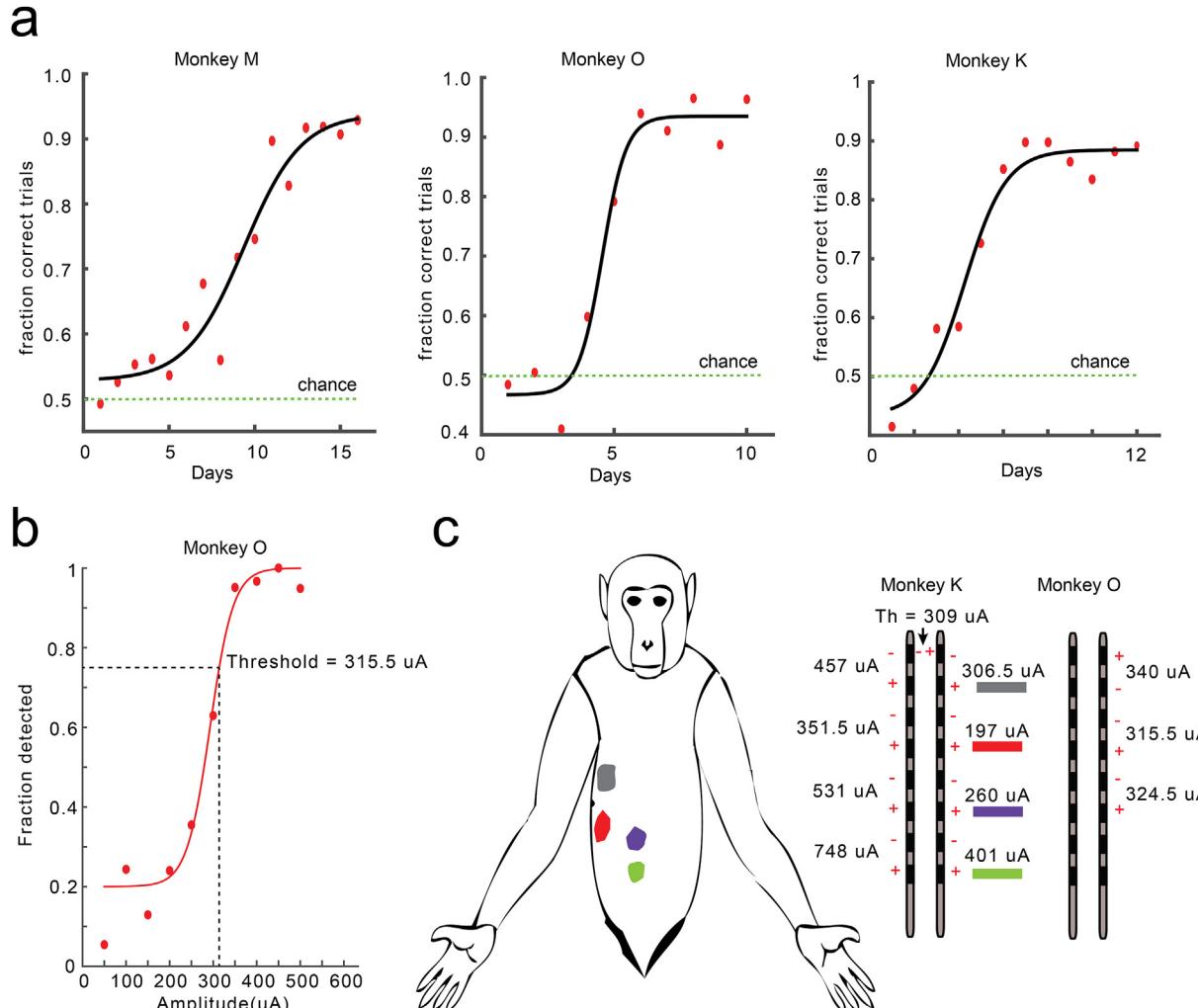


Fig. 2. Monkeys learned to detect SCS stimuli. a) Learning curves (sigmoidal fits) for monkeys M, O, and K showing behavioral performance (fraction correct trials) as a function of training days. b) Psychometric function showing fraction trials detected as a function of stimulation amplitude in monkey O. Detection threshold is defined as amplitude at which monkeys achieved 75% performance on detection task. c) Mapping of bipolar electrode pairs (as indicated by pairs of + signs) on monkey K's body where stimulation on right-side electrode at suprathreshold amplitude elicited minor muscle twitches or skin flutter. Mapped area is color coded by electrode pairs and corresponding sensory thresholds shown on right. Monkey body shape is adapted from Ref. [15].

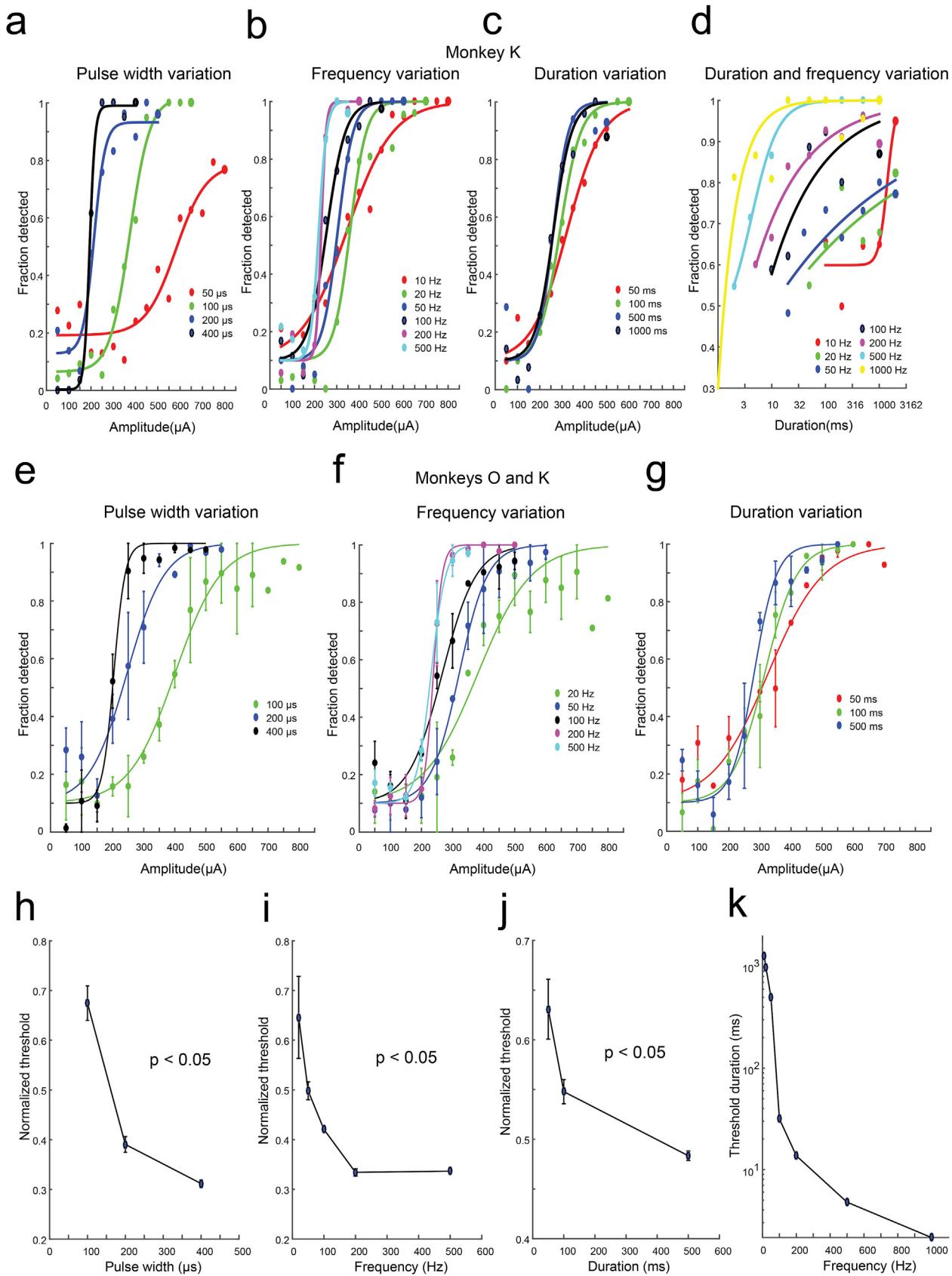


Fig. 3. Psychophysical evaluation of SCS sensory detection with varying stimulation parameters in primates. Once monkeys learned to detect SCS stimuli at the standard parameters (frequency: 100 Hz, pulse width: 200 μs, duration: 1 s), we allocated different blocks of sessions where (pulse width & amplitude; panels 'a' and 'e'); (frequency & amplitude; panels 'b' and 'f'); and (duration & amplitude; panels 'c' and 'g') were varied while keeping other parameters constant. In monkey K, in a separate block, frequency and duration was varied with other parameters constant (pulse width: 200 μsec and amplitude: 325 μA). Psychometric curves in a-g are sigmoidal fits. Panels a-d represent psychometric curves for monkey K, while panels e-g represent psychometric curves fitted to data averaged across monkeys K and O (circles and error bars are mean \pm sem). Panels h, i, j, indicate normalized

SCS stimuli using a 2-AFC task in a slightly modified behavioral chamber (Fig. 4a and 4b). We trained five rats to detect SCS stimuli delivered at the T3 spinal level (frequency: 100 Hz, pulse-width: 200 ms, duration: 1 sec, biphasic pulses at 243.7 ± 57.9 mA, Fig. 4c).

Once rats learned the basic detection task, we varied stimulation parameters such as: pulse width (50–400 μ s); frequency (10–500 Hz); and duration (50–1000 ms) independently with stimulation amplitude (Fig. 5a, 5d – pulse width; 5b, 5e – frequency; and 5c, 5f – duration). Similar to the results in monkeys, we observed that stimulation detection thresholds significantly decreased with increasing pulse-width (Fig. 5g, $p < 0.0001$, repeated measures one-way ANOVA), frequency (Fig. 5h, $p < 0.0001$, repeated measures one-way ANOVA) and duration (Fig. 5i, $p < 0.05$, repeated measures one-way ANOVA) for all rats.

Sensory discrimination in primates

We then trained monkeys K and O to discriminate SCS that varied in frequency as well as location of stimulation. On frequency discrimination (100 Hz vs 200 Hz, Fig. 6a), monkey O's performance improved from 29% on day 1 to 96% on day 17 of training, while monkey K's performance improved from 74% on day 1 to 81% on day 11 (Fig. 6b). Spatial discrimination was achieved by stimulating electrode pair 1 versus electrode pair 2 (Fig. 6c), where monkey O's performance improved from 46% on day 1 to 97% on day 11 and monkey K's performance improved from 74% on day 1 to 86% on day 7 (Fig. 6d).

Sensory discrimination and Weber's law in rats

In a proof-of-principle study, we had previously shown that rats can learn to discriminate up to four different patterns of stimulation [14]. In our current work, we trained rats to systematically discriminate SCS stimuli with specific frequencies using the same behavioral setup that was used for the detection task (Supplementary Figure 5a). In the basic training, rats learned to discriminate between 10 Hz and 100 Hz of stimulation delivered at pulse-width of 200 μ sec, and duration of 1 s (Supplementary Figure 5b). Thereafter, we studied whether discrimination of sensations induced by different stimulation frequencies follows the rules of Weber's law [16], which states that Just-Noticeable Differences (JNDs) between a standard frequency and comparison frequency should linearly increase with the standard frequency of stimulation. To this end, we determined JNDs at different standard frequencies (10–100 Hz) where the comparison frequency was higher than the standard (Fig. 7a). We observed that JNDs had a significant linearly increasing relationship with the standard frequency of stimulation (Fig. 7b, $p < 0.0001$, linear regression test). After that, we kept the standard as a higher frequency value (100–400 Hz) and decreased the comparison frequency randomly from that value (Fig. 7c). In this case also, we observed that the JNDs for lower frequency comparison significantly increased linearly as the standard frequency increased (Fig. 7d, $p < 0.0001$, linear regression test). These results suggest that the JND rule defined by Weber's law holds true for sensory discrimination of SCS frequencies.

Discussion

In this study, we found that rhesus monkeys and rats can learn to detect and discriminate artificial sensations induced by SCS following several days of exposure. The threshold for detecting SCS decreases with increasing pulse width, frequency, and duration of the stimulus. We also documented the ability of monkeys to discriminate sensations that are generated by stimulation pulses with varying frequency and spatial location. In rats, we showed that the just-noticeable differences (JNDs) from a perceivable stimulus frequency were linearly related to the perceivable frequency when it was compared with a stimulus that had either higher or lower frequency. These results demonstrated the unique ability of SCS as a novel transmission channel to the brain to encode highly contextual sensory information.

Our results on behavioral sensitivity to detection of sensation in rodents and primates were comparable to those observed with Intracortical Microstimulation (ICMS) of S1 [5,17]. Notably, sensitivity to stimulus amplitude increased with increasing pulse width, frequency, and duration of stimulation. However, longer pulses needed significantly higher charge to reach threshold in both primates (Supplementary Fig. 4a, 4b, and 4c, $p < 0.05$ – repeated measures one-way ANOVA) and rodents (Supplementary Fig. 4d, 4e, and 4f, $p < 0.0001$ – repeated measures one-way ANOVA), similar to that observed in the ICMS study [5]. ICMS amplitude using currently FDA-approved UTAH arrays is usually restricted below ~ 100 μ A due to the possibility of brain tissue damage, which limits the amplitude range for neuroprosthetic applications between detection thresholds of 20–50 μ A and maximum allowable safe amplitude of ~ 100 μ A. In our SCS study, detection thresholds had a wider range from 200 to 800 μ A at different stimulation settings and all detection thresholds were consistently on the non-damaging side of the boundary between damaging and non-damaging stimulation delineated by Shannon equation [$\log(D) = k - \log(Q)$, with $k = 1.85$] on log charge density versus log charge per phase plot (Supplementary Figure 3a) [18]. Assuming a commercially accepted maximum charge density of 30 μ C/cm² and minimum pulse-width of 50 μ s [19], it could be estimated that maximum SCS current of ~ 80 mA in monkeys and ~ 3 mA in rats could be delivered using electrode contacts (monkeys: 0.1319 cm²; rats: 0.005 cm²) reported in our study without causing tissue damage.

Frequency modulation has been historically considered a promising method for providing sensory feedback with several studies showing that animals are capable of discriminating ICMS frequencies and that frequency modulation obeys Weber's law. [4,20–22]. While ICMS amplitude modulation in monkeys failed to follow Weber's law [5], experiments in rats showed that modulation of perceived intensity by amplitude and pulse-width modulation followed Weber's law [17]. In our study, we investigated whether rats and monkeys could learn to discriminate SCS frequencies. Although monkeys O and K learned to discriminate 100 Hz SCS from 200 Hz, after taking a closer look at their learning curves it was evident that they displayed different learning behaviors in the frequency discrimination task (Fig. 6b). Monkey O started at lower discrimination performance at earlier training sessions but reached higher level of performance toward the end of training, whereas monkey K's performance started higher than chance and improved marginally as the training progressed. These

detection thresholds (normalized by maximum amplitude used in the experiment block of each individual monkey) averaged across both monkeys (mean \pm sem). Detection threshold were calculated as 75% fraction detected at the stimulation parameters shown in panels a–c (monkey K) and Supplementary Fig. 2 a-c (monkey O). P-values were calculated using repeated measures one-way ANOVA. Panel k shows threshold duration obtained as 75% detection from curves in panel d as a function of frequency.

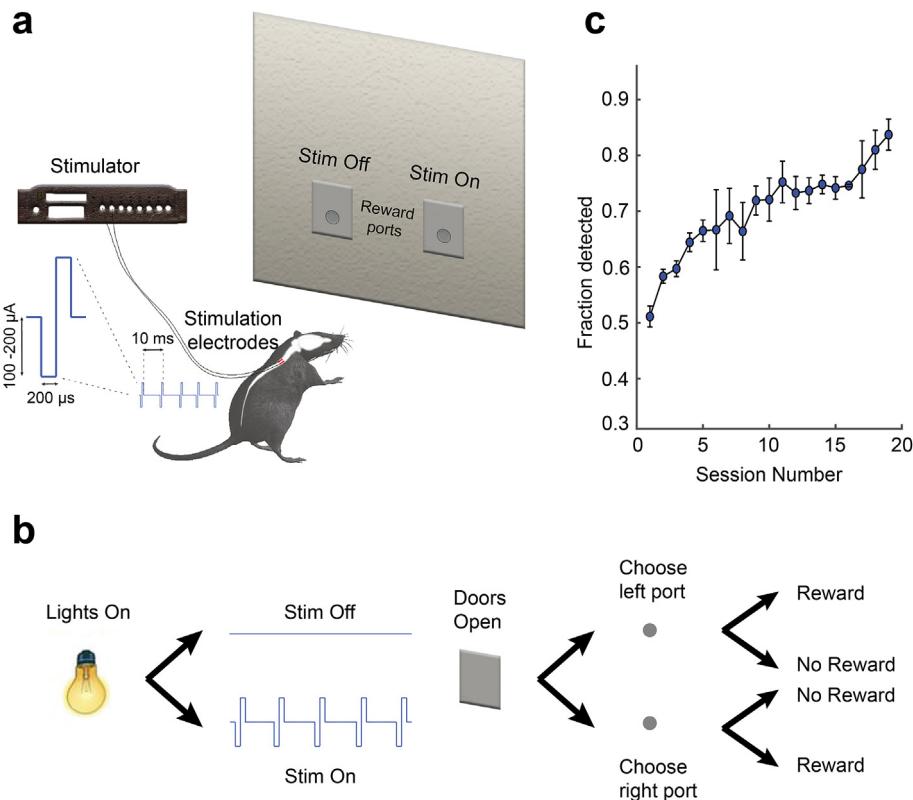


Fig. 4. Behavioral task setup and rats learned to detect SCS stimuli. a) The experiment task consisted of a closed behavioral chamber with two reward ports on one side of the chamber. The ports were covered with vertical sliding doors. Five rats were implanted with bipolar stimulation electrodes on the dorsal surface of the spinal cord at the T3 spinal level. b) Task consisted of a house light turning 'on', followed by sensory cues for 1 s. During the cue period SCS was either delivered or not delivered. After the cue period both reward doors opened, and the rat had to make a nose poke response in either of the ports to receive water reward. If SCS was delivered rats had to poke inside the left port and if not delivered, then they had to poke inside the right reward port. Poking in the correct reward poke initiated a water reward, while incorrect pokes were not rewarded. c) Rats learned to detect SCS stimuli over a period of 15–25 days as indicated – learning curve showing task performance indicated by fraction trials detected as a function of training sessions. Circles and error bars indicate mean \pm sem.

differences in learning behavior could be attributed to the fact that monkey O was stimulated at constant amplitude for both frequency values (100 Hz and 200 Hz) while monkey K was stimulated at each frequency's threshold amplitude. It is quite possible that monkey O was discriminating differences in perceived magnitudes of the sensory percepts while monkey K was discriminating differences in the qualitative nature of the percepts induced. Rats are capable of discriminating temporal patterns of SCS when the number of pulses are kept constant but the frequency of stimulus is varied [14]. In addition to that, our current results indicate that JNDs associated with SCS frequency discrimination in rats clearly follow Weber's law because JNDs linearly increased with standard stimulation frequency (Fig. 7b and 7d). It could be surmised from Fig. 7b that there were at least three discriminable percepts between 10 Hz and 200 Hz; first percept at 10 Hz, second percept at 60 Hz because JND at 10 Hz was \sim 50 Hz; and third percept at 180 Hz since JND at 60 Hz was \sim 120 Hz. It can be argued that applying frequency modulation simultaneously with amplitude and pulse-width modulation would potentially increase the number of distinct discriminable percepts that are possible within the amplitude range allowed on current SCS electrodes. Therefore, further experiments exploring the relationship between sensory discrimination and frequency, pulse-width, amplitude, and duration of stimulation are necessary to understand how these parameters relate to perceived intensity and quality of sensation evoked by SCS.

A major advantage of SCS is its ability to target multiple dermatomes simultaneously with a single electrode array. In particular, a single, commercially available SCS lead with multiple

contacts can evoke sensations in multiple dermatomes simultaneously due to the bilateral sensory representation of the entire lower body in the ascending dorsal column fibers. It is quite apparent from our results that monkeys can learn to discriminate the spatial location of the sensations evoked by SCS (Fig. 6d). This suggests that we can take full advantage of the rostro-caudal somatotopy represented in the dorsal column fibers in combination with spatiotemporal stimulation patterns to electrically induce targeted tactile or proprioceptive sensations in the body. This view is also supported by evidence from computational studies which indicate that epidural SCS activates dorsal column fibers up to a depth of 0.2–0.25 mm from the dorsal surface [23–27]. However, additional work on miniaturizing electrode contacts and accurate medio-lateral/rostro-caudal mapping of SCS-induced sensations needs to be performed to be able to elicit precise sensations. In addition, the ability of SCS to modulate neuronal activity in supraspinal brain structures is quite desirable from a neuroprosthetic as well as a therapeutic application standpoint [14,28–31,34]. A major limitation of our study is the short experimental time (Supplementary Figure 1) we had available for primates – maximum of 5 months – due to the risk of infection associated with externalized SCS leads. A fully implantable stimulation system, like the one implanted in chronic pain patients could potentially extend our study indefinitely and allow us to perform longer experiments in monkeys. Nevertheless, in rodents we were able to perform longer post-implant experiments because the electrodes and their wires were fully enclosed inside the body.

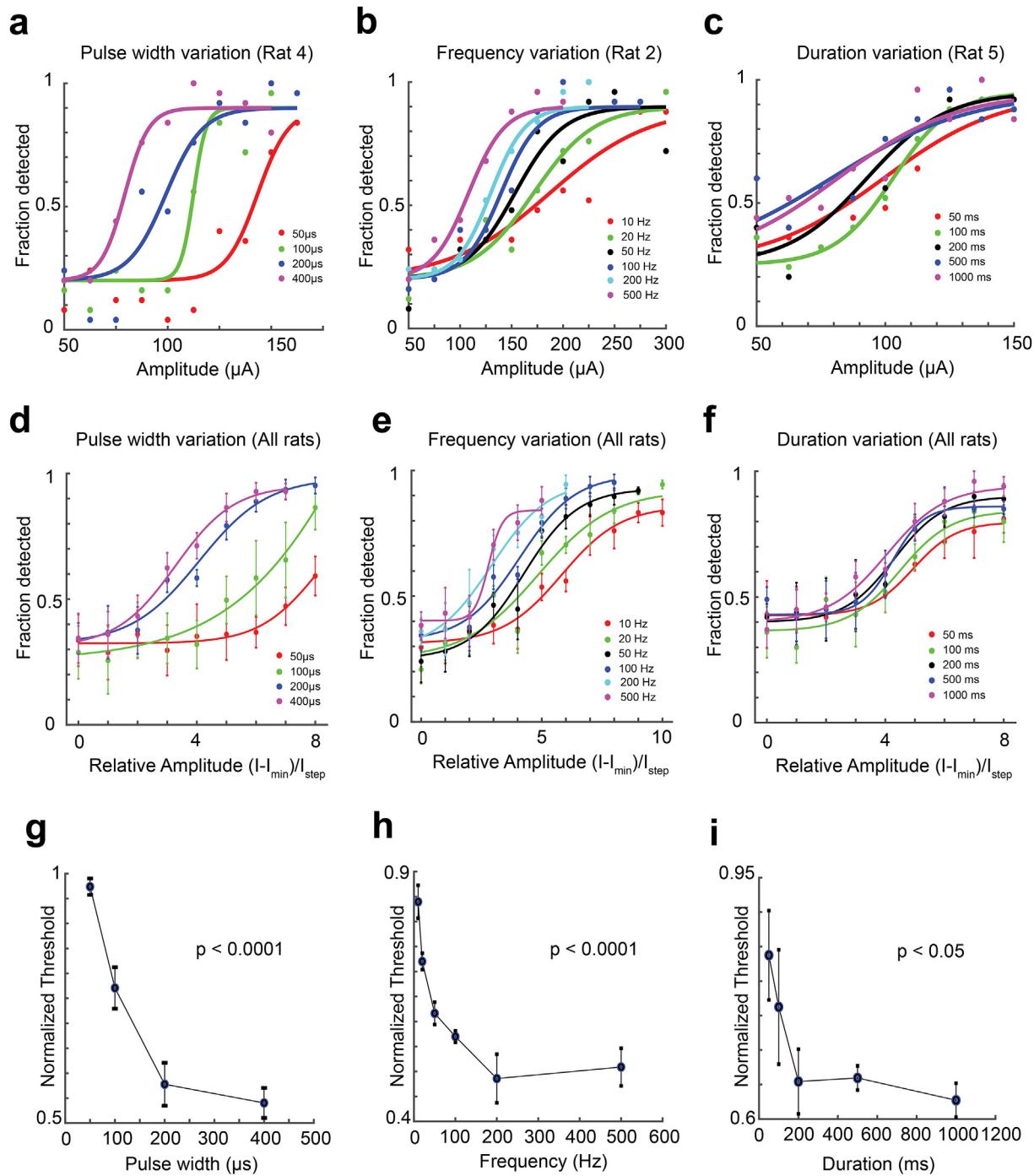


Fig. 5. Psychophysical evaluation of SCS sensory detection with varying stimulation parameters in rats. Once rats learned to detect SCS stimuli at the standard parameters (frequency: 100 Hz, pulse width: 200 μ s, duration: 1 s), we allocated different blocks of sessions where (pulse width & amplitude; panel 'a'); (frequency & amplitude; panel 'b'); and (duration & amplitude; panel 'c') were varied while keeping other parameters constant. a, b, c) Psychometric curves from representative rats showing a leftward shift of curves as the pulse-width (rat 4), frequency (rat 2), and duration (rat 5) of stimulation increased. d, e, f) Psychometric curves with averaged data across five rats indicate leftward shift as pulse-width, frequency, and duration are increased. X-axis represents relative amplitude values (for each rat raw amplitude values were subtracted by minimum amplitude and the difference was divided by amplitude step size). Circles and error bars are mean \pm sem across five rats. Curves in panels 'a-f' are sigmoidal fits. Panels 'g', 'h', and 'i' indicate normalized detection thresholds. Thresholds were calculated as 75% fraction detected at different stimulation parameters consistent with panels 'a-f' and then normalized by maximum amplitude used in the experimental block of each rat. Circles and error bars are mean \pm sem across five rats. P-values were calculated using repeated measures one-way ANOVA.

In conclusion, we have successfully demonstrated that SCS can generate discernible sensory percepts in both rats and monkeys and all together our study strongly shows the potential of SCS to encode sensory information in the brain. Additionally, our behavioral experiments serve as a test bed for future animal studies

which could elucidate the neural mechanisms underlying SCS-based sensory detection and discrimination. We envision that SCS can be developed as an artificial sensory feedback channel for delivering targeted tactile and proprioceptive information to the brain.

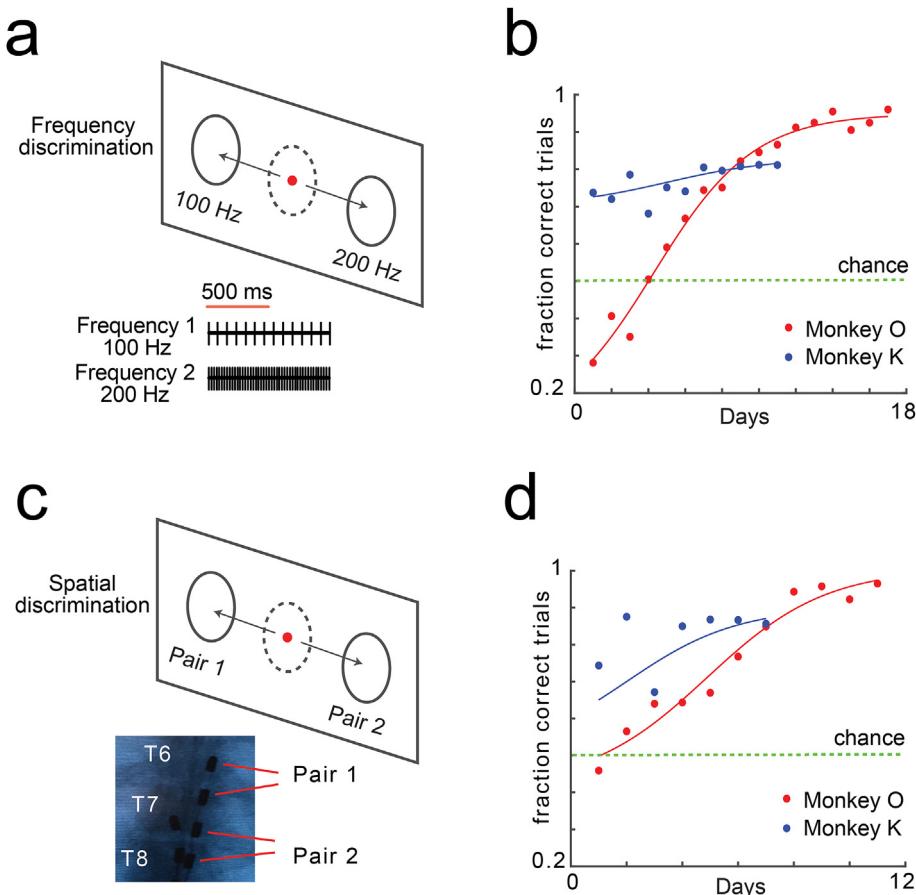


Fig. 6. Monkeys learned to discriminate SCS stimuli varying in frequency and spatial location of electrodes. a,b) Monkeys K and O learned to discriminate SCS stimuli delivered at the same electrode location but varying in frequency (100 Hz vs 200 Hz). Monkey O was stimulated at same amplitude while monkey K was stimulated at the respective threshold amplitude for 100 Hz and 200 Hz. c,d) Monkeys K and O learned to discriminate stimulation delivered at electrode pair 1 (T6 – T7 spinal level) vs electrode pair 2 (T7-T8 spinal level). Curves in panels b and d indicate sigmoidal fits to fraction correct trials displayed as a function of training days.

Methods

All animal procedures were approved by the Duke University Institutional Animal Care and Use Committee and in accordance with National Institute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Three adult rhesus macaque monkeys (*Macaca mulatta*), monkeys 'M', 'O', and 'K' and five Long Evans rats (300–350 g) participated in the experiments.

Monkey spinal implant surgery

Monkeys M, K, and O were implanted with 8-contact cylindrical percutaneous leads (Model 3186, diameter 1.4 mm, contact length 3 mm, spacing 4 mm, Abbott Laboratories) bilaterally to the spinal mid-line in the dorsal epidural space at T6 – T8 spinal level. Monkey M had two leads with 8 stimulation contacts each, monkey O had two leads, one with 8 contacts (right side) and one with 4 contacts (left side, Model 3146, similar electrode contact dimensions as Model 3186), and monkey K had two leads with 8 stimulation contacts each. Experimental procedures for monkeys M, O, and K lasted approximately 45, 135, and 150 days post-implant after which the leads were explanted (Supplementary Figure 1).

Implant surgery was performed under general anesthesia using standard procedures typical of human implantation (for details see supplementary information and Fig. 1a). Once leads were

implanted in the epidural space, a small hole was created in the skin off-midline to externalize the distal end of the lead. Externalized leads were enclosed in a custom plastic cap which was sutured to the skin (Fig. 1a). The plastic cap allowed for access to the leads by the researcher but protection from the animal. The animal wore a protective vest after surgery and throughout the experimental period which prevented its access to the plastic cap sutures to its back.

Monkey SCS detection task

Monkeys were trained to perform a two-alternative forced choice task where they were seated in a chair facing a computer monitor which indicated trial progression (Fig. 1b). On each trial a center target appeared, and the monkey had to move a cursor which was joystick-controlled inside the center target (Fig. 1c). After a brief hold period of 1 s inside the center target, two targets appeared on either side of the center target. Each monkey had to hold the cursor inside the central target for a brief period of 100–1000 ms. During this hold period sensory cues were presented. If SCS was presented (charge-balanced, cathode-first, 200 μ s biphasic square pulses at 100 Hz for 1 s using custom micro-stimulator [32]), then the monkey had to move the cursor to the left target to obtain a juice reward. If SCS was absent, then the monkey had to move the cursor inside the right target. At the end of the hold period, the center target disappeared, thus cuing the monkey

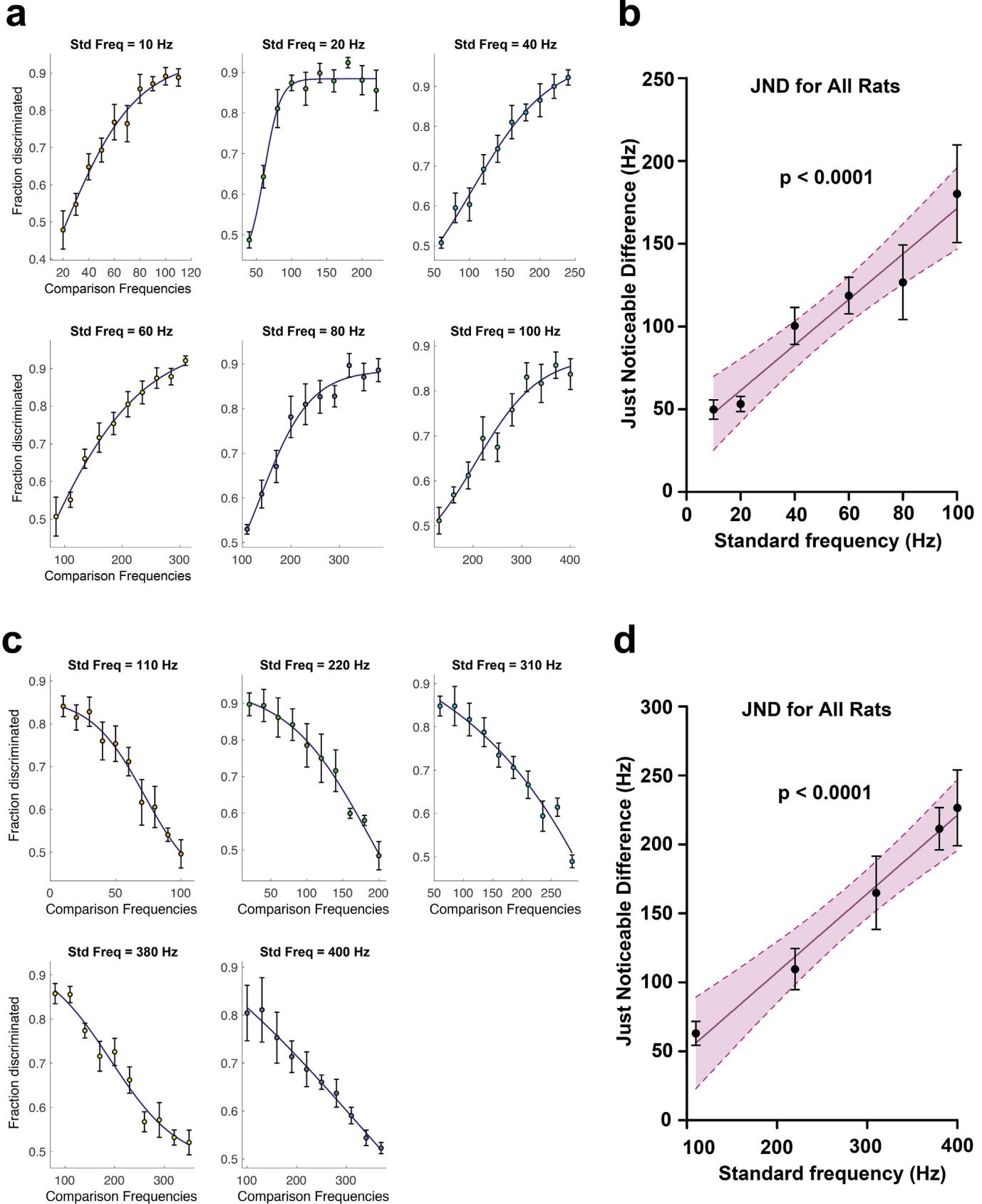


Fig. 7. Discrimination of higher and lower comparison frequency obeys Weber's Law. a) Fraction of trials correctly discriminated from standard frequency of 10 Hz, 20 Hz, 40 Hz, 60 Hz, 80 Hz, and 100 Hz, when compared to a range of higher frequency stimuli. b) Just-noticeable difference (JND) is considered as the comparison frequency value that achieves 75% discrimination ability. c) Fraction of trials correctly discriminated from standard frequency of 110 Hz, 220 Hz, 310 Hz, 380 Hz, and 400 Hz, when compared to a range of lower frequency stimuli. d) Just-noticeable difference as a function of standard frequency is indicated by black circles and error bars. Black line is linear regression fit to the data and pink bounds indicate 95% confidence bound of the regression line. JNDs associated with higher frequency and lower frequency comparison were significantly linearly related with standard frequency. P-values were calculated using linear regression test.

to initiate cursor movement toward the reward. Incorrect target reaches were not rewarded. Initiation of movement prior to the end of the hold period terminated the trial without reward and a blank screen was displayed 3 s before starting next trial. The learning performance of monkeys was studied using percentage correct (PC) trials.

Monkey psychometric evaluation of detection thresholds

Once monkeys were trained on the detection task and their performance was above 85%, detection thresholds were determined for different electrode combinations using psychometric testing. Particularly, during 'Stimulation ON' i.e. 'left target rewarded' trials, the stimulation amplitude was randomly varied from 50 μ A to a manually determined upper limit which was below the motor threshold. Only left target trials were analyzed and a percentage correct (PC) performance at each stimulation amplitude value was determined. A sigmoid curve was fit to the PC values and 75% was considered as detection threshold. This was repeated for several electrode combinations.

Monkey electrode mapping

In monkey K, once sensory detection thresholds were determined, we mapped the location of electrode pairs to location on the monkey's body by sedating the monkey and stimulating those electrodes above the sensory threshold values. Areas on the body surface that elicited minor muscle twitches or skin flutter were marked (Fig. 2c, left) and the motor thresholds were noted. In monkey O, these observations were not made under sedation but while it was seated in the primate chair.

Monkey detection thresholds as stimulation parameters vary

During sets of consecutive sessions, we varied amplitude and frequency or amplitude and pulse-width or amplitude and duration of stimulation while keeping other parameters constant (for stimulation parameter ranges, see [Supplementary Table 1](#)). The standard parameters that remained constant while others were varied were frequency: 100 Hz, pulse width: 200 μ sec, and duration: 1 s. In monkey K, we varied frequency (10–1000 Hz) and duration (1–2000 ms) of stimulation simultaneously while keeping pulse width and amplitude constant at 200 μ s and 325 μ A respectively. Detection thresholds for each monkey were normalized by maximum amplitude used in the experiment block of that monkey before statistical analysis.

Monkey sensory discrimination

In the frequency discrimination task, each monkey was instructed to move the cursor inside the left target for 100 Hz and right target for 200 Hz respectively (Fig. 6a). In the spatial discrimination task, the monkey was instructed to move the cursor inside the left target for electrode pair 1 and inside right target for electrode pair 2 respectively (Fig. 6c).

Rat pre-training and SCS electrode implantation

Moderately water deprived rats were placed inside the behavioral chamber for 2 days to acclimatize to the behavioral environment. The behavioral chamber had two doors on one side of the walls which enclosed water reward ports (Fig. 4a), slightly modified from the one previously described [33]. Rats were gradually trained to receive water reward from the ports. Initially, both reward doors were kept open and rats learned to receive water by licking at the

water dispensing spout. Later, the doors were kept closed and would open a few seconds after the house light turned on. In subsequent sessions, left and right doors would open on alternate trials and rats learned to obtain reward from each port alternatively. The pre-surgical training period lasted approximately 8–10 days.

Thereafter custom designed SCS electrodes (1 mm \times 0.5 mm contacts arranged transversely in a bipolar configuration with 0.25 mm spacing using a 0.025 mm thickness platinum foil, Goodfellow Cambridge Limited, England) were implanted into the epidural space under T3 vertebra as described in our previous article [29]. After the rats recovered from the spinal surgical procedures, cathode leading stimulation pulse trains were delivered at the SCS electrodes using a multi-channel constant current stimulator (Master-8, A.M.P.I, Jerusalem, Israel) at stimulation settings which were determined depending on the behavioral task under consideration (Fig. 4a).

Rat sensory detection task

After recovery from surgery, rats were introduced to a two-alternative forced choice task (2AFC) to learn detection of SCS stimuli in the chamber (Fig. 4b). At the beginning of each trial, a light in the chamber was turned on for 1 s as a reminder for the animals to pay attention. After the light turned off, the rats received a sensory cue for 1 s. The sensory cue either consisted of cathode-leading bipolar square pulse trains (pulse width: 200 μ s, Frequency: 100 Hz, duration: 1 s) or no stimulation pulses (interval: 1 s) at each trial. After a brief delay of 0.5 s both reward doors opened, and rats had to respond by choosing the left door for 'SCS ON' trials and right door for 'SCS OFF' trials. Incorrect responses were not rewarded. During the learning of this basic detection task, the intensity of the delivered current was determined before each session and set using procedures described before [14,29,31] (mean \pm std, intensity at 100 Hz was 243.7 \pm 57.9 μ A).

Rat sensory detection psychophysics

Once rats learned the basic sensory detection task and their performance was above 80%, stimulation parameters were varied in a systematic manner during the SCS-ON trials. In different experimental sessions, stimulation parameters such as frequency and amplitude, pulse-width and amplitude, and pulse train duration and amplitude were varied while other parameters were kept constant (standard parameters: pulse width: 200 μ s; Frequency: 100 Hz; duration: 1 s), and sensory detection threshold amplitude was determined (for stimulation parameter ranges see [Supplementary Table 1](#)). For all the conditions, the detectable level of the amplitude was defined as 75% accuracy of behavioral performance. Detection thresholds for each rat were normalized by maximum amplitude used in the experiment block of that rat before statistical analysis.

Rat sensory discrimination task

In a 2AFC task, rats were presented with either a low frequency stimulus or a high frequency stimulus during the sensory cue period in the behavioral chamber. For either frequency, the stimulus was delivered at the same amplitude (determined at each session), pulse width (200 μ s), and duration (1 s). After a brief delay period following sensory cue presentation, rats had to choose the left door for higher frequency stimulus and right door for lower frequency stimulus to obtain reward (Fig. 4a). Initially, rats were trained to discriminate between 10 Hz and 100 Hz frequency. Incorrect trials were not rewarded.

Visit <https://ebookmass.com> today to explore

a vast collection of ebooks across various genres, available in popular formats like PDF, EPUB, and MOBI, fully compatible with all devices. Enjoy a seamless reading experience and effortlessly download high-quality materials in just a few simple steps. Plus, don't miss out on exciting offers that let you access a wealth of knowledge at the best prices!

Weber's law and sensory discrimination

Once rats learned to discriminate 10 Hz stimulus from 100 Hz stimulus, demonstrated by consistent discrimination performance above 80%, the lower frequency (standard frequency) was kept constant during right door trials while the higher frequency (comparison frequency) was randomized between 20 Hz and 110 Hz during left door trials. Sensory discrimination performance between a standard frequency and comparison frequency was determined as the fraction of trials successfully discriminated for that particular standard and comparison pair. Thus, fraction trials discriminated was plotted as a function of comparison frequency to obtain Just-Noticeable Differences (JNDs) determined as 75% value on the curve. The same experiment was repeated for different standard frequency values such as 20 Hz vs (40–220 Hz), 40 Hz vs (60–240 Hz), 60 Hz vs (85–310 Hz), 80 Hz vs (110–380 Hz), and 100 Hz vs (130–400 Hz) to obtain JNDs for each standard frequency value and to test for Weber's law.

Similarly, the experiment was repeated for discrimination of a low-frequency comparison stimulus from a high-frequency standard stimulus. The standard frequency values were 110, 220, 310, 380, and 400 Hz, while the comparison frequency was randomized from (100–10 Hz), (200–20 Hz), (285–60 Hz), (350–80 Hz), and (370–100 Hz) respectively for each of the standard frequency values. JNDs were calculated for each of the standard frequency values as explained before to test for Weber's law.

Statistical analysis

Repeated measures one-way ANOVA was used to test the significance of relationship between stimulation parameters and sensory detection thresholds in both rats and monkeys (Fig. 3h, 3i, 3j, 5g, 5h, 5i, and Supplementary Fig. 4c and 4f). To test whether JNDs were significantly linearly related to standard frequency in the sensory discrimination task, the linear regression test was used (Fig. 7b and 7d).

CRediT authorship contribution statement

Amol P. Yadav: Conceptualization, Methodology, Software, Investigation, Formal analysis, Funding acquisition, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Shuangyan Li:** Methodology, Investigation, Formal analysis, Writing – review & editing. **Max O. Krucoff:** Conceptualization, Methodology, Funding acquisition, Writing – review & editing. **Mikhail A. Lebedev:** Conceptualization, Writing – review & editing. **Muhammad M. Abd-El-Barr:** Methodology, Writing – review & editing. **Miguel A.L. Nicolelis:** Resources, Funding acquisition, Supervision, Writing – review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare no competing financial or non-financial interests.

Acknowledgements

We thank Gary Lehew for assistance with experimental setup, Tamara Phillips for assistance with monkey handling, Paul Thompson for assistance with primate task software, Laura Oliveira and Susan Halkiotis for technical assistance, and Joseph O'Doherty for comments on previous version of manuscript. This research was supported by Duke Institute for Brain Sciences Germinator Award and Duke Neurosurgery Research Support awarded to Amol P. Yadav, NIH R25 awarded to Max O. Krucoff, RSF grant 21-75-30024

awarded to Mikhail A. Lebedev, and Hartwell Foundation grant awarded to Miguel Nicolelis.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.024>.

References

- [1] Lebedev MA, Nicolelis MA. Brain-Machine interfaces: from basic science to neuroprostheses and neurorehabilitation. *Physiol Rev* 2017;97(2):767–837. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2016>. PubMed PMID: 28275048.
- [2] Krucoff MO, Rahimpour S, Slutsky MW, Edgerton VR, Turner DA. Enhancing nervous system recovery through neurobiologics, neural interface training, and neurorehabilitation. *ARTN 584 Front Neurosci* 2016;10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00584>. PubMed PMID: WOS:000390598100001.
- [3] Bensmaia SJ, Miller LE. Restoring sensorimotor function through intracortical interfaces: progress and looming challenges. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(5):313–25. <https://doi.org/10.1038/nrn3724>. PubMed PMID: 24739786.
- [4] O'Doherty JE, Lebedev MA, Ifft PJ, Zhuang KZ, Shokur S, Bleuler H, Nicolelis MA. Active tactile exploration using a brain-machine-brain interface. *Nature* 2011;479(7372):228–31. <https://doi.org/10.1038/nature10489>. PubMed PMID: 21976021; PMCID: 3236080.
- [5] Kim S, Callier T, Tabot GA, Gaunt RA, Tenore FV, Bensmaia SJ. Behavioral assessment of sensitivity to intracortical microstimulation of primate somatosensory cortex. 49. In: *Proceedings of the national academy of Sciences of the United States of America*. vol. 112; 2015. p. 15202–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1509265112>. PubMed PMID: 26504211; PMCID: 4679002.
- [6] Tabot GA, Dammann JF, Berg JA, Tenore FV, Boback JL, Vogelstein RJ, Bensmaia SJ. Restoring the sense of touch with a prosthetic hand through a brain interface. *P Natl Acad Sci USA* 2013;110(45):18279–84. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221113110>. PubMed PMID: WOS:000326550800062.
- [7] Flesher SN, Collinger JL, Foldes ST, Weiss JM, Downey JE, Tyler-Kabara EC, Bensmaia SJ, Schwartz AB, Boninger ML, Gaunt RA. Intracortical microstimulation of human somatosensory cortex. *Epub* 2016/11/01 *Sci Transl Med* 2016;8(361):361ra141. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf8083>. PubMed PMID: 27738096.
- [8] Heming E, Sanden A, Kiss ZH. Designing a somatosensory neural prosthesis: percepts evoked by different patterns of thalamic stimulation. *J Neural Eng* 2010;7(6):064001. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/7/6/064001>. PubMed PMID: 21084731.
- [9] Swan BD, Gasperson LB, Krucoff MO, Grill WM, Turner DA. Sensory percepts induced by microwire array and DBS microstimulation in human sensory thalamus. *Brain Stimul* 2018;11(2):416–22. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.017>. PubMed PMID: 29126946; PMCID: PMC5803348.
- [10] Dadarlat MC, O'Doherty JE, Sabes PN. A learning-based approach to artificial sensory feedback leads to optimal integration. *Epub* 2014/11/25 *Nat Neurosci* 2015;18(1):138–44. <https://doi.org/10.1038/nrn.3883>. PubMed PMID: 25420067; PMCID: PMC4282864.
- [11] Strauss I, Valle G, Artoni F, D'Anna E, Granata G, Di Iorio R, Guiraud D, Stieglitz T, Rossini PM, Raspovic S, Petruini FM, Micera S. Characterization of multi-channel intraneuronal stimulation in transradial amputees. *Epub* 2019/12/19 *Sci Rep* 2019;9(1):19258. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55591-z>. PubMed PMID: 31848384; PMCID: PMC6917705.
- [12] Petruini FM, Valle G, Bumbasirevic M, Barberi F, Bortolotti D, Cvancara P, Hiarassary A, Mijovic P, Sverrisson AO, Pedrocchi A, Divoux JL, Popovic I, Lechler K, Mijovic B, Guiraud D, Stieglitz T, Alexandersson A, Micera S, Lesic A, Raspovic S. Enhancing functional abilities and cognitive integration of the lower limb prosthesis. *Epub* 2019/10/04 *Sci Transl Med* 2019;11(512). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav8939>. PubMed PMID: 31578244.
- [13] Petruini FM, Bumbasirevic M, Valle G, Ilic V, Mijovic P, Cvancara P, Barberi F, Katic N, Bortolotti D, Andreu D, Lechler K, Lesic A, Masic S, Mijovic B, Guiraud D, Stieglitz T, Alexandersson A, Micera S, Raspovic S. Sensory feedback restoration in leg amputees improves walking speed, metabolic cost and phantom pain. *Epub* 2019/09/11 *Nat Med* 2019;25(9):1356–63. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0567-3>. PubMed PMID: 31501600.
- [14] Yadav AP, Li D, Nicolelis MAL. A brain to spine interface for transferring artificial sensory information. *Epub* 2020/01/23 *Sci Rep* 2020;10(1):900. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57617-3>. PubMed PMID: 31964948.
- [15] Bellanca RU, Lee GH, Vogel K, Ahrens J, Kroeker R, Thom JP, Worlein JM. A simple alopecia scoring system for use in colony management of laboratory-housed primates. *Epub* 2014/02/28 *J Med Primatol* 2014;43(3):153–61. <https://doi.org/10.1111/jmp.12107>. PubMed PMID: 24571509; PMCID: PMC4438708.
- [16] Ekman G. Weber law and related functions. *J Psychol* 1959;47(2):343–52. <https://doi.org/10.1080/00223980.1959.9916336>. PubMed PMID: WOS: A1959CAK1200020.
- [17] Bjanès DA, Moritz CT. A robust encoding scheme for delivering artificial sensory information via direct brain stimulation. *Epub* 2019/08/24 *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2019;27(10):1994–2004. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2019.2936739>. PubMed PMID: 31443035.

[18] Merrill DR, Bikson M, Jefferys JG. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *Epub* 2005/01/22 *J Neurosci Methods* 2005;141(2):171–98. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.10.020>. PubMed PMID: 15661300.

[19] Cogan SF, Ludwig KA, Welle CG, Takmakov P. Tissue damage thresholds during therapeutic electrical stimulation. *Epub* 2016/01/23 *J Neural Eng* 2016;13(2):021001. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/2/021001>. PubMed PMID: 26792176; PMCID: PMC5386002.

[20] Romo R, Hernandez A, Zainos A, Brody CD, Lemus L. Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron* 2000;26(1):273–8. PubMed PMID: 10798410.

[21] O'Doherty JE, Shokur S, Medina LE, Lebedev MA, Nicolelis MAL. Creating a neuroprosthesis for active tactile exploration of textures. 43. In: Proceedings of the national academy of Sciences of the United States of America. vol. 116; 2019. p. 21821–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908008116>. Epub 2019/10/09. PubMed PMID: 31591224; PMCID: PMC6815176.

[22] Callier T, Brantly NW, Caravelli A, Bensmaia SJ. The frequency of cortical microstimulation shapes artificial touch. 2. In: Proceedings of the national academy of Sciences of the United States of America. vol. 117; 2020. p. 1191–200. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916453117>. Epub 2019/12/28. PubMed PMID: 31879342; PMCID: PMC6969512.

[23] Holsheimer J, Barolat G. Spinal geometry and paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neuromodulation : J. Int. Neuromod. Soc.* 1998;1(3):129–36. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.1998.tb00006.x>. PubMed PMID: 22150980.

[24] Barolat G, Massaro F, He J, Zeme S, Ketcik B. Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man. *Epub* 1993/02/01 *J Neurosurg* 1993;78(2):233–9. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.2.0233>. PubMed PMID: 8421206.

[25] Holsheimer J, Buitenweg JR. Review: bioelectrical mechanisms in spinal cord stimulation. discussion 70 *Neuromodulation : J. Int. Neuromod. Soc.* 2015;18(3):161–70. <https://doi.org/10.1111/ner.12279>. PubMed PMID: 25832787.

[26] North RB, Sieracki JM, Fowler KR, Alvarez B, Cutchis PN. Patient-interactive, microprocessor-controlled neurological stimulation system. *Epub* 1998/10/01 *Neuromodulation : J. Int. Neuromod. Soc.* 1998;1(4):185–93. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.1998.tb00015.x>. PubMed PMID: 22151030.

[27] Holsheimer J. Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation. *Epub* 2002/01/01 *Neuromodulation : J. Int. Neuromod. Soc.* 2002;5(1):25–31. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1403.2002.2005.x>. PubMed PMID: 22151778.

[28] Yadav AP, Nicolelis MAL. Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017;32(6):820–32. <https://doi.org/10.1002/mds.27033>. PubMed PMID: 28497877.

[29] Yadav AP, Fuentes R, Zhang H, Vinholo T, Wang CH, Freire MA, Nicolelis MA. Chronic spinal cord electrical stimulation protects against 6-hydroxydopamine lesions. *Sci Rep* 2014;4:3839. <https://doi.org/10.1038/srep03839>. PubMed PMID: 24452435; PMCID: 3899601.

[30] Yadav AP, Borda E, Nicolelis MA. Closed loop spinal cord stimulation restores locomotion and desynchronizes corticostriatal beta oscillations [abstract]. *Mov Disord* 2018;33.

[31] Pais-Vieira M, Yadav AP, Moreira D, Guggenmos D, Santos A, Lebedev M, Nicolelis MA. A closed loop brain-machine interface for epilepsy control using dorsal column electrical stimulation. *Sci Rep* 2016;6:32814. <https://doi.org/10.1038/srep32814>. PubMed PMID: 27605389; PMCID: PMC5015048.

[32] Hanson TL, Omarrsson B, O'Doherty JE, Peikon ID, Lebedev MA, Nicolelis MA. High-side digitally current controlled biphasic bipolar microstimulator. *Epub* 2012/02/14 *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2012;20(3):331–40. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2187219>. PubMed PMID: 22328184; PMCID: PMC3502026.

[33] Pais-Vieira M, Chiuffa G, Lebedev M, Yadav A, Nicolelis MA. Building an organic computing device with multiple interconnected brains. *Sci Rep* 2015;5:11869. <https://doi.org/10.1038/srep11869>. PubMed PMID: 26158615; PMCID: 4497302.

[34] Rahimpour S, Gaztanaga W, Yadav AP, Chang SJ, Krucoff MO, Cajigas I, et al. Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Invasive and Noninvasive Neuromodulation. *Neuromodulation: Technol Neural Interfac* 2020. <https://doi.org/10.1111/ner.13347>. Pubmed PMID: 33368872.

Exploring the Variety of Random Documents with Different Content

—Je monte au fort Saint-Elme.

—Mais le fort Saint-Elme, lui aussi, est commandé par un Français: pourquoi ne me confies-tu point à lui?

—Parce que je ne l'ai vu qu'un instant, et que cet homme m'a fait l'effet d'un misérable.

—Les misérables font parfois, pour de l'argent, ce que les grands cœurs font par dévouement.

Salvato sourit.

—C'est justement ce que je vais tenter.

—Fais, mon ami: tout ce que tu feras sera bien fait, pourvu que tu restes près de moi.

Salvato donna un dernier baiser à Luisa, et, par un sentier côtoyant la montagne, on put le voir disparaître derrière le couvent de Saint-Martin.

Le colonel Mejean, qui, du haut de la forteresse, planait sur la ville et sur ses alentours comme un oiseau de proie, vit et reconnut Salvato. Il connaissait de réputation cette nature franche et honnête, antipode de la sienne. Peut-être le haïssait-il, mais il ne pouvait s'empêcher de l'estimer.

Il eut le temps de rentrer dans son cabinet, et, comme les hommes de cette espèce n'aiment point le grand jour, il abaissa les rideaux, se plaça le dos tourné à la lumière, de manière que son œil clignotant et douteux ne pût être épié dans la pénombre.

Quelques secondes après que ces mesures étaient prises, on annonça le général de brigade Salvato Palmieri.

—Faites entrer, dit le colonel Mejean.

Salvato fut introduit, et la porte se referma sur eux.

LVIII

OÙ UN HONNÊTE HOMME PROPOSE UNE MAUVAISE ACTION QUE D'HONNÊTES GENS ONT LA BÊTISE DE REFUSER

L'entretien dura près d'une heure.

Salvato en sortit l'œil sombre et la tête inclinée.

Il descendit la rampe qui conduit de San-Martino à l'Infrascata, prit un calessino qu'il trouva à la descente dei Studi et se fit conduire à la porte du palais royal, où siégeait le directoire.

Son uniforme lui ouvrait toutes les portes: il pénétra jusqu'à la salle des séances.

Il trouva les directeurs assemblés et Manthonnet leur faisant un rapport sur la situation.

La situation était celle que nous avons dite:

Le cardinal à Ariano, c'est-à-dire, en quatre marches, pouvant être à Naples;

Sciarpa à Nocera, c'est-à-dire à deux marches de Naples;
Fra-Diavolo à Sessa et à Teano, c'est-à-dire à deux marches de Naples;

La République, enfin, menacée par les Napolitains, les Siciliens, les Anglais, les Romains, les Toscans, les Russes, les Portugais, les Dalmates, les Turcs, les Albanais.

Le rapporteur était sombre; ceux qui l'écoutaient étaient plus sombres que lui.

Lorsque Salvato entra, tous les yeux se tournèrent de son côté. Il fit signe à Manthonnet de continuer et demeura debout, gardant le silence.

Quand Manthonnet eut fini:

—Avez-vous quelque chose de nouveau à nous annoncer, mon cher général? demanda le président à Salvato.

—Non; mais j'ai une proposition à vous faire. On connaissait le courage fougueux et l'inflexible patriotisme du jeune homme: on écouta.

—D'après ce que vient de vous dire le brave général Manthonnet, vous reste-t-il encore quelque espoir?

—Bien peu.

—Ce peu, sur quoi repose-t-il? Dites-le-nous.

On se tut.

—C'est-à-dire, reprit Salvato, qu'il ne vous en reste aucun, et que vous essayez de vous faire illusion à vous-mêmes.

—Et à vous, vous en reste-t-il?

—Oui, si l'on fait de point en point ce que je vais vous dire.

—Dites.

—Vous êtes tous braves, tous courageux? vous êtes tous prêts à mourir pour la patrie?

—Tous! s'écrièrent les membres du directoire en se levant d'un seul élan.

—Je n'en doute pas, continua Salvato avec son calme ordinaire; mais mourir pour la patrie n'est pas sauver la patrie, et il faut, avant tout, sauver la patrie; car sauver la patrie, c'est sauver la République, et sauver la République, c'est fixer sur cette malheureuse terre l'intelligence, le progrès, la légalité, la lumière, la liberté, qui, avec le retour de Ferdinand, disparaîtraient pour un demi-siècle, pour un siècle peut-être.

Les auditeurs ne répondirent que par le silence, tant le raisonnement était juste et impossible à combattre.

Salvato continua:

—Lorsque Macdonald a été rappelé dans la haute Italie et que les Français ont quitté Naples, je vous ai vus, joyeux, vous féliciter d'être enfin libres. Votre amour-propre national, votre patriotisme de terroir vous aveuglaient; vous veniez de refaire votre premier pas vers l'esclavage.

Une vive rougeur passa sur le front des membres du directoire; Manthonnet murmura:

—Toujours l'étranger!

Salvato haussa les épaules.

—Je suis plus Napolitain que vous, Manthonnet, dit-il, puisque votre famille, originaire de Savoie, habite Naples depuis cinquante ans seulement; moi, je suis de la Terre de Molise, mes aïeux y sont nés, mes aïeux y sont morts. Dieu me donne ce suprême bonheur d'y mourir comme eux!

—Écoutez, dit une voix, c'est la sagesse qui parle par la voix de ce jeune homme.

—Je ne sais pas ce que vous appelez l'étranger; mais je sais ceux que j'appelle *mes frères*. Mes frères, ce sont les hommes, de quelque pays qu'ils soient, qui veulent comme moi la dignité de l'individu par l'indépendance de la nation. Que ces hommes soient Français, Russes, Turcs, Tartares, du moment qu'ils entrent dans ma nuit un flambeau à la main et les mots de progrès et de liberté à la bouche, ces hommes, ce sont *mes frères*. Les étrangers, pour moi, ce sont les Napolitains, mes compatriotes, qui, réclamant le pouvoir de Ferdinand, marchant sous la bannière de Ruffo, veulent nous imposer de nouveau le despotisme d'un roi imbécile et d'une reine débauchée.

—Parle, Salvato! parle! dit la même voix.

—Eh bien, je vous dis ceci: vous savez mourir, mais vous ne savez pas vaincre.

Il se fit un mouvement dans l'assemblée: Manthonnet se retourna brusquement vers Salvato.

—Vous savez mourir, répéta Salvato; mais vous ne savez pas vaincre, et la preuve, c'est que Bassetti a été battu, c'est que Schipani a été battu; c'est que vous-même, Manthonnet, avez été battu.

Manthonnet courba la tête.

—Les Français, au contraire, savent mourir. Ils étaient trente-deux à Cotrone; sur trente-deux, quinze sont morts et onze ont été blessés. Ils étaient neuf mille à Civita-Castellane, ils avaient devant eux quarante mille ennemis, qui ont été vaincus. Donc, je le répète, les Français non-seulement savent mourir, mais encore savent vaincre.

Nulle voix ne répondit.

—Sans les Français, nous mourrons, nous mourrons glorieusement, nous mourrons avec éclat, nous mourrons comme Brutus et Cassius sont morts à Philippi; mais nous mourrons en désespérant, nous mourrons en doutant de la Providence, nous mourrons en disant: «*Vertu, tu n'es qu'un mot!*» et, ce qu'il y a de plus terrible à penser, c'est que la République mourra avec nous. Avec les Français, nous vaincrons, et la République sera sauvée!

—C'est donc à dire, s'écria Manthonnet, que les Français sont plus braves que nous?

—Non, mon cher général, nul n'est plus brave que vous, nul n'est plus brave que moi, nul n'est plus brave que Cirillo, qui m'écoute et qui déjà deux fois m'a approuvé; et, lorsque l'heure de mourir sera venue, nous donnerons la preuve, je l'espère, que nul ne mourra mieux que nous. Kosciusko aussi était brave; mais, en tombant, il a dit ce mot terrible que trois démembrements ont justifié: *Finis Poloniæ!* Nous dirons en tombant, et vous tout le premier, je n'en doute pas, des mots historiques; mais, je le répète, si ce n'est pour nous, du moins pour nos enfants, qui auront notre besogne à refaire, mieux vaut ne pas tomber.

—Mais, dit Cirillo, ces Français, où sont-ils?

—Je descends de Saint-Elme, répondit Salvato; je quitte le colonel Mejean.

—Connaissez-vous cet homme? demanda Manthonnet.

—Oui, c'est un misérable, répondit Salvato avec son calme habituel, et voilà pourquoi l'on peut traiter avec lui. Il me vend mille Français.

—Il n'en a que cinq cent cinquante! s'écria Manthonnet.

—Pour Dieu, mon cher Manthonnet, laissez-moi finir; le temps est précieux, et, si je pouvais acheter du temps comme je puis acheter des hommes, j'en achèterais aussi. Il me vend mille Français.

—Nous pouvons, tout battus que nous sommes, rassembler encore dix ou quinze mille hommes, dit Manthonnet, et vous comptez faire avec mille Français ce que vous ne pouvez pas faire avec quinze mille Napolitains?

—Je ne compte point faire avec mille Français ce que je ne puis pas faire avec quinze mille Napolitains; mais, avec quinze mille Napolitains et mille Français, je puis faire ce que je ne ferais pas avec trente mille Napolitains seuls!

—Vous nous calomniez, Salvato.

—Dieu m'en garde! Mais l'exemple est là. Croyez-vous que, si Mack eût eu mille hommes de vieilles troupes, mille vieux soldats disciplinés, habitués à la victoire, mille soldats du prince Eugène ou de Souvorov, notre défaite eût été si rapide, notre déroute si honteuse? Car j'étais d'esprit, sinon de cœur, avec les Napolitains qui fuyaient et contre lesquels j'avais combattu; mille Français, voyez-vous, mon cher Manthonnet, c'est un bataillon carré, et un bataillon carré, c'est une forteresse que rien n'entame, ni artillerie ni cavalerie; mille Français, c'est une barrière que l'ennemi ne franchit pas, une muraille derrière laquelle le soldat brave, mais peu habitué au feu, mal discipliné, se rallie, se reforme. Donnez-moi le commandement de douze mille Napolitains et de mille Français, et je vous amène ici dans huit jours le cardinal Ruffo pieds et poings liés.

—Et il faut absolument que ce soit vous qui commandiez ces douze mille Napolitains et ces mille Français, Salvato?

—Prenez garde, Manthonnet! voici un mauvais sentiment, quelque chose de pareil à l'envie qui vous mord le cœur.

Et, sous le regard placide du jeune homme, Manthonnet, courbé, quitta sa place et vint lui donner la main.

—Pardonnez, mon cher Salvato, dit-il, à un homme encore tout meurtri de sa dernière défaite. Si la chose vous est accordée, voulez-vous de moi pour votre lieutenant?

—Continuez donc, Salvato, dit Cirillo.

—Oui, il faut absolument que ce soit moi qui commande, reprit Salvato, et je vais vous dire pourquoi: c'est qu'il faut que les Français sur lesquels je compte m'appuyer, les mille Français qui seront mon pilier d'airain, ces mille Français me voient combattre, parce que ces mille Français savent que non-seulement j'étais l'aide de camp, mais encore l'ami du général Championnet. Si j'eusse été ambitieux, j'eusse suivi Macdonald dans la haute Italie, c'est-à-dire sur le terrain des grandes batailles, là où l'on devient en trois ou quatre ans Desaix, Kléber, Bonaparte, Murat, et je n'eusse point demandé mon congé pour commander une bande de Calabrais sauvages et mourir obscurément dans quelque escarmouche contre des paysans commandés par un cardinal.

—Et ces Français, demanda le président, quel prix vous les vend le commandant de Saint-Elme?

—Pas ce qu'ils valent, certainement,—il est vrai que ce n'est point à eux, mais à lui que je les paye,—cinq cent mille francs.

—Et ces cinq cent mille francs, où les prenez-vous? demanda le président.

—Attendez, répondit Salvato toujours calme; car ce n'est point cinq cent mille francs qu'il me faut, c'est un million.

—Raison de plus. Je le répète, où prendrez-vous un million, quand nous n'avons peut-être pas dix mille ducats en caisse?

—Donnez-moi pouvoir sur la vie et sur les biens de dix riches citoyens que je vous désignerai par leur nom, et, demain, le million sera ici, apporté par eux-mêmes.

—Citoyen Salvato, s'écria le président, vous nous proposez là ce que nous reprochons à nos ennemis de faire.

—Salvato! murmura Cirillo.

—Attendez, dit le jeune homme. J'ai demandé à être écouté jusqu'au bout, et, à chaque instant, vous m'interrompez.

—C'est vrai, nous avons tort, dit Cirillo en s'inclinant. Parlez.

—J'ai, à la connaissance de tous, reprit Salvato, pour deux millions de biens, de masseries, de terres, de maisons, de propriétés enfin, dans la province de Molise. Ces deux millions de propriétés, je les donne à la nation. Naples sauvée, Ruffo en fuite ou pris, la nation fera vendre mes terres et remboursera les dix citoyens qui m'auront prêté ou plutôt qui lui auront prêté cent mille francs.

Un murmure d'admiration se fit entendre parmi les directeurs. Manthonnet jeta ses bras au cou du jeune homme.

—Je demandais à servir sous toi comme lieutenant, dit-il; veux-tu de moi comme simple volontaire?

—Mais, demanda le président, tandis que tu conduiras tes quinze mille Napolitains et tes mille Français contre Ruffo, qui veillera à la sûreté et à la tranquillité de la ville?

—Ah! dit Salvato, vous venez de toucher le seul écueil: c'est un sacrifice à faire, c'est un parti terrible à prendre. Les patriotes se réfugieront dans les forts et les garderont en se gardant eux-mêmes.

—Mais la ville! la ville! répétèrent les directeurs en même temps que le président.

—C'est huit jours, dix jours d'anarchie peut-être à risquer!

—Dix jours d'incendie, de pillage, de meurtres! répéta le président.

—Nous reviendrons victorieux et nous châtierons les rebelles.

—Leur châtiment rebâtira-t-il les maisons brûlées? reconstruira-t-il les fortunes détruites? rendra-t-il la vie aux morts?

—Dans vingt ans, qui s'apercevra que vingt maisons ont été brûlées, que vingt fortunes ont été détruites, que vingt existences

ont été tranchées? L'important est que la République triomphe: car, si elle succombe, sa chute sera suivie de mille injustices, de mille malheurs, de mille morts.

Les directeurs se regardèrent.

—Passe donc dans la chambre voisine, dit le président à Salvato, nous allons délibérer.

—Je vote pour toi, Salvato! cria Cirillo au jeune homme.

—Je reste pour influer, s'il est possible, sur la délibération, dit Manthonnet.

—Citoyens directeurs, dit Salvato en sortant, rappelez-vous ce mot de Saint-Just: «En matière de révolution, celui qui ne creuse pas profond, creuse sa propre fosse.»

Salvato sortit et attendit, comme il en avait reçu l'ordre, dans la chambre voisine.

Au bout de dix minutes, la porte de la chambre s'ouvrit; Manthonnet vint au jeune homme lui prit le bras, et, l'entraînant vers la rue:

—Viens, lui dit-il.

—Où cela? demanda Salvato.

—Où l'on meurt.

La proposition du jeune homme était repoussée à l'unanimité, moins une voix.

Cette voix, c'était celle de Cirillo.

LVIX

LA MARSEILLAISE NAPOLITAINE

Ce même jour, il y avait grande soirée à Saint-Charles.

On chantait *les Horaces et les Curiaces*, un des cent chefs-d'œuvre de Cimarosa. On n'eût jamais dit, en voyant cette salle éclairée à *giorno*, ces femmes élégantes et parées comme pour une fête, ces jeunes gens qui venaient de déposer le fusil en entrant dans la salle et qui allaient le reprendre en sortant, on n'eût jamais dit qu'Annibal fût si près des portes de Rome.

Entre le deuxième et le troisième acte, la toile se leva, et la principale actrice du théâtre, sous le costume du génie de la patrie, tenant un drapeau noir à la main, vint annoncer les nouvelles que nous connaissons déjà, et qui ne laissaient aux patriotes d'autre alternative que d'écraser, par un suprême effort, le cardinal au pied des murailles de Naples ou de mourir eux-mêmes en les défendant.

Ces nouvelles, si terribles qu'elles fussent, n'avaient point découragé les spectateurs qui les écoutaient. Chacune d'elles avait été accueillie par les cris de «Vive la liberté! mort aux tyrans!»

Enfin, lorsqu'on apprit la dernière, c'est-à-dire la défaite et le retour de Manthonnet, ce ne fut plus seulement du patriotisme, ce fut de la rage; on cria de tous côtés:

—L'hymne à la liberté! l'hymne à la liberté!

L'artiste qui venait de lire le sinistre bulletin salua, indiquant qu'elle était prête à dire l'hymne national, lorsque tout à coup on aperçut dans une loge Éléonore Pimentel entre Monti, l'auteur des paroles, et Cimarosa, l'auteur de la musique.

Un seul cri retentit alors par toute la salle:

—La Pimentel! la Pimentel!

Le *Moniteur parthénopéen*, rédigé par cette noble femme, lui donnait une popularité immense.

La Pimentel salua; mais ce n'était pas cela qu'on voulait; on voulait que ce fût elle-même qui chantât l'hymne.

Elle s'en défendit un instant; mais, devant l'unanimité de la démonstration, il lui fallut céder.

Elle sortit de sa loge et reparut sur le théâtre au milieu des cris, des hourras, des vivats, des applaudissements, des bravos de la salle tout entière.

On lui présenta le drapeau noir.

Mais, elle, secouant la tête:

—Celui-ci est le drapeau des morts, dit-elle, et, Dieu merci! tant que nous respirerons, la République et la liberté ne sont pas mortes. Donnez-moi le drapeau des vivants.

On lui apporta le drapeau tricolore napolitain.

D'un geste passionné, elle le pressa contre son cœur.

—Sois notre bannière triomphante, drapeau de la liberté! dit-elle, ou sois notre linceul à tous!

Puis, au milieu d'un tumulte à faire croire que la salle allait crouler, le chef d'orchestre ayant fait un signe de son bâton et les premières notes ayant retenti, un silence étrange, en ce qu'il semblait plein de frémissements, succéda à ce tumulte, et, de sa voix pleine et sonore, de sa splendide voix de contralto, pareille à la muse de la patrie, Éléonore Pimentel aborda la première strophe, qui commence par ces vers:

Peuples qui rampiez à genoux,
Courbés sur les marches du trône,
Le tyran tombe, levez-vous
Et brisez du pied sa couronne^[13]!

[13]

Il tiranno è caduto, surgete,

Gente oppresa! etc.

Il faut connaître le peuple napolitain, il faut avoir vu ses admirations montant jusqu'à la frénésie, ses enthousiasmes, qui, ne trouvant plus de mots pour s'exprimer, appellent à leur secours des gestes furibonds et des cris inarticulés, pour se faire une idée de l'état d'ébullition où se trouva la salle, lorsque le dernier vers de *la Marseillaise parthénopéenne* fut sorti de la bouche de la chanteuse, et lorsque la dernière note de l'accompagnement se fut éteinte dans l'orchestre.

Les couronnes et les bouquets tombèrent sur le théâtre comme une grêle d'orage.

Éléonore ramassa deux couronnes de laurier, posa l'une sur la tête de Monti, l'autre sur celle de Cimarosa.

Alors, sans qu'on pût voir qui l'avait jetée, tomba, au milieu de cette jonchée, une branche de palmier.

Quatre mille mains applaudirent, deux mille voix crièrent:

—A Éléonore la palme! à Éléonore la palme!

—Du martyre! répondit la prophétesse en la ramassant et en l'appuyant sur sa poitrine avec ses deux mains croisées.

Alors, ce fut un délire. On se précipita sur le théâtre. Les hommes s'agenouillèrent devant elle, et, comme sa voiture était à la porte, on la détala et on la ramena chez elle, traînée par des patriotes enthousiastes et accompagnée de l'orchestre qui, jusqu'à une heure du matin, joua sous sa fenêtre.

Toute la nuit, le chant de Monti retentit dans les rues de Naples.

Mais ce grand enthousiasme, enfermé dans la salle Saint-Charles, et qui avait failli faire éclater la salle, se refroidit le lendemain en se répandant par la ville. Cette ardeur de la veille était due à des conditions d'atmosphère, de chaleur, de lumière, de bruits, d'effluves magnétiques, et devait s'éteindre lorsque la réunion de ces circonstances fiévreuses n'existerait plus.

La ville, voyant rentrer en désordre ses derniers défenseurs blessés, fugitifs, couverts de poussière, les uns par la porte de Capoue, les autres par la porte del Carmine, tomba dans une tristesse qui devint bientôt de la consternation.

En même temps, une ligne se formait autour de Naples, qui, se resserrant toujours, tendait à l'étouffer dans un cercle de fer, dans une ceinture de feu.

En effet, de quelque côté que Naples se tournât, les républicains ne voyaient qu'ennemis acharnés, qu'adversaires implacables:

Au nord, Fra-Diavolo et Mammone;

A l'est, Pronio;

Au sud-est, Ruffo, de Cesare et Sciarpa;

Au sud et à l'ouest, les restes de la flotte britannique, que l'on s'attendait à voir reparaître plus puissante que jamais, renforcée de quatre vaisseaux russes, de cinq vaisseaux portugais, de trois vaisseaux turcs; enfin, toutes les tyrannies de l'Europe, qui semblaient s'être levées et se donner la main pour étouffer le cri de liberté poussé par la malheureuse ville.

Mais, hâtons-nous de le dire, les patriotes napolitains furent à la hauteur de la situation. Le 5 juin, le directoire, avec toutes les cérémonies employées dans les temps antiques, déploya le drapeau rouge et déclara la patrie en danger. Il invita tous les citoyens à s'armer pour la défense commune, ne forçant personne, mais ordonnant qu'au signal de trois coups de canon, tirés des forts à intervalles égaux, tout citoyen qui ne serait point porté sur les rôles de la garde nationale ou sur les registres d'une société patriotique, serait obligé de rentrer chez lui et d'en fermer les portes et les fenêtres jusqu'à ce qu'un autre coup de canon isolé lui eût donné la liberté de les rouvrir. Tous ceux qui, les trois coups de canon tirés, seraient trouvés dans la rue, le fusil à la main, sans être ni de la garde nationale, ni d'aucune société patriotique, devaient être arrêtés et fusillés comme ennemis de la patrie.

Les quatre châteaux de Naples, celui del Carmine, le castello Nuovo, le castello del Ovo et le château Saint-Elme furent

approvisionnés pour trois mois.

Un des premiers qui se présenta pour recevoir des armes et des cartouches et pour marcher à l'ennemi fut un avocat de grande réputation, déjà vieux et presque aveugle, qui, autrefois savant dans les antiquités napolitaines, avait servi de cicerone à l'empereur Joseph II lors de son voyage en Italie.

Il était accompagné de ses deux neveux, jeunes gens de dix-neuf à vingt ans.

On voulut, tout en donnant des fusils et des cartouches aux deux jeunes gens, en refuser au vieillard, sous prétexte qu'il était presque aveugle.

—J'irai si près de l'ennemi, répondit-il, que je serai bien malheureux si je ne le vois pas.

Comme aux préoccupations politiques se joignait une grande préoccupation sociale: c'est que le peuple manquait de pain, il fut résolu au directoire que l'on porterait des secours à domicile; ce qui était à la fois une mesure d'humanité et de bonne politique.

Dominique Cirillo imagina alors de fonder une caisse de secours, et, le premier, donna tout ce qu'il avait d'argent comptant, plus de deux mille ducats.

Les plus nobles cœurs de Naples, Pagana, Conforti, Baffi, vingt autres, suivirent l'exemple de Cirillo.

On choisit dans chaque rue le citoyen le plus populaire, la femme la plus vénérée; ils reçurent les noms de père et de mère des pauvres et mission de quêter pour eux.

Ils visitaient les plus humbles maisons, descendaient dans les plus misérables cantines, montaient aux derniers étages et y portaient le pain et l'aumône de la patrie. Les ouvriers qui avaient une profession trouvaient aussi du travail, les malades des secours et des soins. Les deux dames qui se vouèrent avec le plus d'ardeur à cette œuvre de miséricorde furent les duchesses de Pepoli et de Cassano.

Dominique Cirillo était venu prier Luisa d'être une des quêteuses; mais elle répondit que sa position de femme du bibliothécaire du prince François lui interdisait toute démonstration publique du genre de celle que l'on réclamait d'elle.

N'avait-elle point fait assez, n'avait-elle point fait trop en amenant, sans le savoir, l'arrestation des deux Backer?

Cependant, en son nom et en celui de Salvato, elle donna trois mille ducats à la duchesse Fusco, l'une des quêteuses.

Mais la misère était si grande, que, malgré la générosité des citoyens, la caisse se trouva bientôt vide.

Le Corps législatif proposa alors que tous les employés de la République, quels qu'ils fussent, laissassent aux indigents la moitié de leur solde. Cirillo, qui avait abandonné tout ce qu'il possédait d'argent comptant, renonça à la moitié de son traitement comme membre du Corps législatif; tous ses collègues suivirent son exemple. On donna à chaque quartier de Naples des chirurgiens et des médecins qui devaient assister gratuitement tous ceux qui réclameraient leur secours.

La garde nationale eut la responsabilité de la tranquillité publique.

Avant son départ, Macdonald avait distribué des armes et des drapeaux. Il avait nommé pour général en chef ce même Bassetti que nous avons vu revenir battu et blessé par Mammone et Fra-Diavolo; pour second, Gennaro Ferra, frère du duc de Cassano; pour adjudant général, Francesco Grimaldi.

Le commandant de la place fut le général Frederici; le gouvernement du Château-Neuf resta au chevalier Massa, mais celui du château de l'Œuf fut donné au colonel L'Aurora.

Un corps de garde fut établi dans chaque quartier; des sentinelles furent placées de trente pas en trente pas.

Le 7 juin, le général Writz fit arrêter tous les anciens officiers de l'armée royale qui se trouvaient à Naples et qui avaient refusé de prendre du service pour la République.

Le 9, à huit heures du soir, on tira les trois coups d'alarme. Aussitôt, selon l'ordre donné, tous ceux qui n'étaient sur les contrôles ni de la garde nationale, ni d'aucune société patriotique, se retirèrent dans leurs maisons et fermèrent portes et fenêtres.

Au contraire, la garde nationale et les volontaires s'élancèrent dans la rue de Tolède et sur les places publiques.

Manthonnet, redevenu ministre de la guerre, les passa en revue avec Writz et Bassetti, remis de sa blessure, au reste peu dangereuse. Ce dernier les complimenta sur leur zèle, leur déclara qu'au point où l'on en était arrivé, il n'y avait plus que deux partis à prendre: vaincre ou mourir. Après quoi, il les congédia, leur disant que les trois coups de canon d'alarme n'avaient été tirés que pour connaître le nombre des hommes sur lesquels on pouvait compter à l'heure du danger.

La nuit fut tranquille. Le lendemain, au point du jour, on tira le coup de canon qui indiquait que chacun pouvait sortir librement par la ville, aller où il voudrait et vaquer à ses propres affaires.

Le 31, on apprit que le cardinal était arrivé à Nola, c'est-à-dire qu'il n'était plus qu'à sept ou huit lieues de Naples.

LX

OÙ SIMON BACKER DEMANDE UNE FAVEUR

Dans un des cachots du Château-Neuf, dont la fenêtre grillée d'un triple barreau donnait sur la mer, deux hommes, l'un de cinquante-cinq à soixante ans, l'autre de vingt-cinq à trente, couchés tout habillés sur leur lit, écoutaient avec une attention plus qu'ordinaire cette mélodie lente et monotone des pêcheurs napolitains, tandis que la sentinelle, placée auprès de la muraille et dont la consigne était d'empêcher les prisonniers de fuir, mais non les pêcheurs de chanter, se promenait insoucieusement sur l'étroite bande de terre qui empêche les tours aragonaises de plonger à pic dans la mer.

Certes, si mélomanes que fussent ces deux hommes, ce n'était point l'harmonie du chant qui pouvait fixer ainsi leur attention. Rien de moins poétique et surtout rien de moins harmonieux que le rythme sur lequel le peuple napolitain module ses interminables improvisations.

Il y avait donc pour eux évidemment dans les paroles un intérêt qu'il n'y avait pas dans le prélude; car, au premier couplet, le plus jeune des deux prisonniers se dressa sur son lit, saisit vigoureusement les barreaux de fer, se hissa jusqu'à la fenêtre et plongea son regard ardent à travers les ténèbres pour tâcher de voir le chanteur à la pâle et vacillante lueur de la lune.

—J'avais reconnu sa voix, dit le plus jeune des deux hommes, celui qui regardait et qui écoutait: c'est Spronio, notre premier garçon de banque.

—Écoutez ce qu'il dit, André, dit le plus vieux des deux hommes avec un accent allemand très-prononcé: vous comprenez mieux que

moi le dialecte napolitain.

—Chut, mon père! dit le jeune homme, car le voilà qui s'arrête en face de notre fenêtre comme pour jeter ses filets. Sans doute a-t-il quelque bonne nouvelle à nous apprendre.

Les deux hommes se turent, et le faux pécheur commença de chanter.

Notre traduction rendra mal la simplicité du récit, mais elle en donnera au moins le sens.

Comme l'avait pensé le plus jeune des deux prisonniers, c'étaient des nouvelles que leur apportait celui qu'ils avaient désigné sous le nom de Spronio.

Voici quel était le premier couplet, simple appel à l'attention de ceux pour lesquels la chanson était chantée:

Il est descendu sur la terre,
L'ange qui nous délivrera;
Il a brisé comme du verre
La lance de son adversaire,
Et celui qui vivra verra!

—Il est question du cardinal Ruffo, dit le jeune homme à l'oreille duquel était parvenu le bruit de l'expédition, mais qui ignorait complètement où en était cette expédition.

—Écoutez, André, dit le père, écoutez!

Le chant continua:

Rien ne résiste à sa puissance,
Après Cotrone, Altamura
Tombe, malgré sa résistance.
Vainqueur du démon, il s'avance,
Et celui qui vivra verra.

—Vous entendez, mon père, dit le jeune homme: le cardinal a pris Cotrone et Altamura.

Le chanteur poursuivit:

Pour punir la ville rebelle,

Hier, il partait de Nocera,
Et ce soir, dit-on, la nouvelle
Est qu'il couche à Nola la Belle,
Et celui qui vivra verra.

—Entendez-vous, père? dit joyeusement le jeune homme, il est à Nola.

—Oui, j'entends, j'entends, dit le vieillard; mais il y a bien plus loin de Nola à Naples, peut-être, que de Palerme à Nola.

Comme si elle répondait à cette inquiétude du vieillard, la voix continua:

Pour accomplir son entreprise,
Demain, sur Naple il marchera,
Et soit par force ou par surprise,
Naples dans trois jours sera prise,
Et celui qui vivra verra.

A peine le dernier vers avait-il grincé par la voix du chanteur, que le jeune homme lâcha les barreaux et se laissa retomber sur son lit: on entendait des pas dans le corridor et ces pas s'approchaient de la porte.

A la lueur de la triste lampe qui brûlait suspendue au plafond, le père et le fils n'eurent que le temps d'échanger un regard.

Ce n'était pas l'heure où l'on descendait dans leur cachot, et tout bruit inaccoutumé est, on le sait, inquiétant pour des prisonniers.

La porte du cachot s'ouvrit. Les prisonniers virent dans le corridor une dizaine de soldats armés, et une voix impérative prononça ces mots:

—Levez-vous, habillez-vous et suivez-nous.

—La moitié de la besogne est faite, dit gaiement le plus jeune des deux hommes; nous aurons donc l'avantage de ne pas vous faire attendre.

Le vieillard se leva en silence. Chose étrange, c'était celui qui avait le plus vécu qui semblait le plus tenir à la vie.

—Où nous conduisez-vous? demanda-t-il d'une voix légèrement altérée.

—Au tribunal, répondit l'officier.

—Hum! fit André, s'il en est ainsi, j'ai peur qu'il n'arrive trop tard.

—Qui? demanda l'officier croyant que c'était à lui que l'observation était faite.

—Oh! dit négligemment le jeune homme, quelqu'un que vous ne connaissez pas et dont nous parlions quand vous êtes entré.

Le tribunal devant lequel on conduisait les deux prévenus était le tribunal qui avait succédé à celui qui punissait les crimes de lèse-majesté; seulement, il punissait, lui, les crimes de lèse-nation.

Il était présidé par un célèbre avocat, nommé Vicenzo Lupo.

Il se composait de quatre membres et du président; et, pour que l'on n'eût point à conduire les prévenus à la Vicairie, ce qui pouvait exciter quelque émeute, il siégeait au Château-Neuf.

Les prisonniers montèrent deux étages et furent introduits dans la salle du tribunal.

Les cinq membres du tribunal, l'accusateur public et le greffier étaient à leur place, ainsi que les huissiers.

Deux sièges ou plutôt deux tabourets étaient préparés pour les accusés.

Deux avocats nommés d'office étaient assis et attendaient dans deux fauteuils placés à la droite et à la gauche des tabourets.

Ces deux avocats étaient les deux premiers jurisconsultes de Naples.

C'était Mario Pagano et Francesco Conforti.

Simon et André Backer saluèrent les deux jurisconsultes avec la plus grande courtoisie. Quoique appartenant à une opinion entièrement opposée, ils reconnaissaient qu'on avait choisi pour les défendre deux princes du barreau.

—Citoyens Simon et André Backer, leur dit le président, vous avez une demi-heure pour conférer avec vos avocats.

André salua.

—Messieurs, dit-il, agréez tous mes remercîments, non-seulement pour nous avoir donné, à mon père et à moi, des moyens de défense, mais encore pour avoir mis ces moyens de défense en des mains habiles. Toutefois, la manière dont je compte diriger les débats rendra, je le crois, inutile l'intervention de toute parole étrangère; ce qui ne diminuera en rien ma reconnaissance envers ces messieurs, qui ont bien voulu se charger de causes si désespérées. Maintenant, comme on est venu nous chercher dans notre prison au moment où nous nous y attendions le moins, nous n'avons pas pu, mon père et moi, arrêter un plan quelconque de défense. Je vous demanderai donc, au lieu de conférer une demi-heure avec nos avocats, de pouvoir conférer cinq minutes avec mon père. Dans une chose aussi grave que celle qui va se passer devant vous, c'est bien le moins que je prenne son avis.

—Faites, citoyen Backer.

Les deux avocats s'éloignèrent; les juges se retournèrent et causèrent; le greffier et les huissiers sortirent.

Les deux accusés échangèrent quelques paroles à voix basse, puis, même avant le temps qu'ils avaient demandé, se retournèrent vers le tribunal.

—Monsieur le président, dit André, nous sommes prêts.

La sonnette du président se fit entendre pour que chacun reprît sa place et pour faire rentrer les huissiers et le greffier absents.

Les défenseurs, de leur côté, se rapprochèrent des accusés. Au bout de quelques secondes, chacun se retrouva à son poste.

—Messieurs, dit Simon Backer avant de se rasseoir, je suis originaire de Francfort, et, par conséquent, je parle mal et difficilement l'italien. Je me tairai donc; mais mon fils, qui est né à Naples, plaidera ma cause en même temps que la sienne. Elles sont identiques: le jugement doit donc être le même pour lui et pour moi. Réunis par le crime, en supposant qu'il y ait crime à aimer son roi, nous ne devons pas être séparés dans le châtiment. Parle, André; ce que tu diras sera bien dit; ce que tu feras sera bien fait.

Et le vieillard se rassit.

Le jeune homme se leva à son tour, et, avec une extrême simplicité:

—Mon père, dit-il, se nomme Jacques Simon, et moi, je me nomme Jean-André Backer; il a cinquante-neuf ans, et moi, j'en ai vingt-sept; nous habitons rue Medina, n° 32; nous sommes banquiers de Sa Majesté Ferdinand. Instruit depuis mon enfance à honorer le roi et à vénérer la royauté, je n'ai eu, comme mon père, une fois la royauté abolie et le roi parti, qu'un désir: rétablir la royauté, ramener le roi. Nous avons conspiré dans ce but, c'est-à-dire pour renverser la République. Nous savions très-bien que nous risquions notre tête; mais nous avons cru qu'il était de notre devoir de la risquer. Nous avons été dénoncés, arrêtés, conduits en prison. Ce soir, on nous a tirés de notre cachot et amenés devant vous pour être interrogés. Tout interrogatoire est inutile. J'ai dit la vérité.

Tandis que le jeune homme parlait, au milieu de la stupéfaction du président, des juges, de l'accusateur public, du greffier, des huissiers et des avocats, le vieillard le regardait avec un certain orgueil et confirmait de la tête tout ce qu'il disait.

—Mais, malheureux, lui dit Mario Pagano, vous rendez toute défense impossible.

—Quoique ce fût un grand honneur pour moi d'être défendu par vous, monsieur Pagano, je ne veux pas être défendu. Si la République a besoin d'exemples de dévouement, la royauté a besoin d'exemples de fidélité. Les deux principes du droit populaire et du droit divin entrent en lutte; ils ont peut-être encore des siècles à combattre l'un contre l'autre; il faut qu'ils aient à citer leurs héros et leurs martyrs.

—Mais il est cependant impossible, citoyen André Backer, que vous n'ayez rien à dire pour votre défense, insista Mario.

—Rien, monsieur, rien absolument. Je suis coupable dans toute l'étendue du mot, et je n'ai d'autre excuse à faire valoir que celle-ci: le roi Ferdinand fut toujours bon pour mon père, et, mon père et moi, nous lui serons dévoués jusqu'à la mort.

Welcome to our website – the perfect destination for book lovers and knowledge seekers. We believe that every book holds a new world, offering opportunities for learning, discovery, and personal growth. That's why we are dedicated to bringing you a diverse collection of books, ranging from classic literature and specialized publications to self-development guides and children's books.

More than just a book-buying platform, we strive to be a bridge connecting you with timeless cultural and intellectual values. With an elegant, user-friendly interface and a smart search system, you can quickly find the books that best suit your interests. Additionally, our special promotions and home delivery services help you save time and fully enjoy the joy of reading.

Join us on a journey of knowledge exploration, passion nurturing, and personal growth every day!